



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 473/06, A61K 31/52	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/03456 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Februar 1994 (17.02.94)
---	-----------	---

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02077 (22) Internationales Anmeldedatum: 5. August 1993 (05.08.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 26 371.9 10. August 1992 (10.08.92) DE P 42 38 423.0 13. November 1992 (13.11.92) DE (71) Anmelder (nur für AT BE BG CH CZ DE DK ES FI FR GR IT JP KR LÜ NL NO PL PT RU SE SK BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE). (71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KÜFNER-MÜHL, Ulrike [DE/DE]; Schloßbergstr. 8, D-55218 Ingelheim (DE). ENSINGER, Helmut [DE/DE]; Magdeburger Str. 54, D-6507 Ingelheim (DE). MIERAU, Joachim [DE/DE]; An den Weiden 3, D-55127 Mainz (DE). KUHN, Franz, Josef [DE/DE]; Beethovenstraße 11, D-55425 Waldalgesheim (DE). LEHR, Erich [DE/DE]; In der Toffel 5, D-55425 Waldalgesheim (DE). MÜLLER, Enzio [DE/DE]; Im Hungerborn 12, D-55411 Bingen am Rhein (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, CA, CZ, FI, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DÉ, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
---	---

(54) Title: ASYMMETRICALLY SUBSTITUTED XANTHINE WITH ADENOSINE-ANTAGONISTIC PROPERTIES

(54) Bezeichnung: UNSYMMETRISCH SUBSTITUIERTE XANTHINE MIT ADENOSINANTAGONISTISCHEN EIGENSCHAFTEN

(57) Abstract

New xanthine derivatives, a process for preparing the same and their use as medicaments are disclosed, as well as their use as intermediate compounds.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Xanthin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel und ihre Verwendung als Zwischenverbindungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

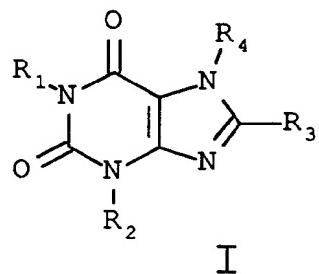
AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TC	Togo
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

- 1 -

Unsymmetrisch substituierte Xanthine mit adenosinantagonistischen Eigenschaften

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Xanthin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel und ihre Verwendung als Zwischenverbindungen.

Die neuen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel

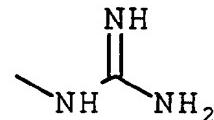
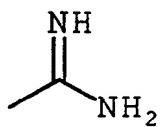
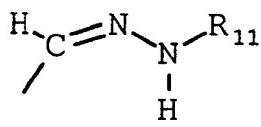


worin R₁ nicht gleichzeitig die Bedeutung von R₂ aufweisen kann und wie folgt definiert sind:

- R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Butyl, oder Allyl, besonders bevorzugt n-Propyl,
C₃-C₆-Alkenyl,
C₃-C₆-Alkinyl;
- R₂ Wasserstoff, ein C₁-C₈-Alkyl-,
C₂-C₈-Alkenyl- oder C₂-C₈-Alkinyl-Rest, der durch
-CN, -CH₂NR₆R₇, OH (auch Mehrfachsubstitution möglich), -OR₈, -NR₆R₇, -NHCOR₈, -NHCONR₆R₇, Halogen, -OCOR₈,
-OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈, -SO₂R₅, -S-R₅, -NHCONH Phenyl,
-OCH₂-CONR₆R₇, -OCH₂CH₂OH, -SO₂-CH₂-CH₂-O-COR₈,
-OCH₂-CH₂-NR₆R₇, -SO₂-CH₂-CH₂-OH, -CONHSO₂R₈,
-CH₂CONHSO₂R₈, -OCH₂CH₂OR₈, -COOH, -COOR₈,

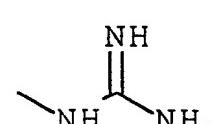
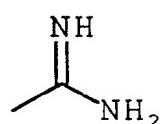
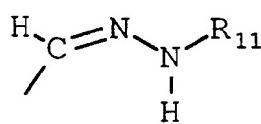
- 2 -

-CONR₆R₇, -CHO, -SR₈, -SOR₈, -SO₂R₈,
 -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈,
 -CH=NOH, -CH=NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉,
 -CH(OR₈)₂, -CH=CH-R₁₀, OCONR₆R₇,



gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl-substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

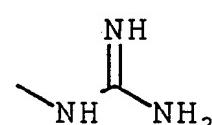
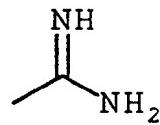
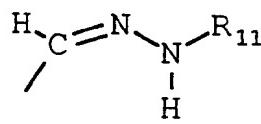
- R₂ Phenyl-C₁-C₆-alkylen-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkylen-.
 Phenyl-C₂-C₆-alkenylen- oder
 Phenyl-C₂-C₆-alkinylen-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über einen Alkylen-Rest mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere, bevorzugt einen, der folgenden Reste,
 -C₁-C₃-Alkyl, -CN, -CH₂NR₆R₇, -NO₂,
 -OH, -OR₈, -CH₂-NH-SO₂-R₈, -NHCOR₈,
 -NHCONR₆R₇, Halogen, -OCOR₈, -OCH₂COOH,
 -OCH₂COOR₈, -CH₂OCOR₈, -SO₂R₅,
 -OCH₂-CONR₆R₇, -OCH₂CH₂OH,
 -OCH₂-CH₂-NR₆R₇, -CONHSO₂R₈,
 -OCH₂CH₂OR₈, -COOH, -COOR₈, -CF₃,
 Cyclopropyl, -CONR₆R₇, -CH₂OH,
 -CH₂OR₈, -CHO, -SR₈, -SOR₈, -SO₂R₈,
 -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈,
 -CH=NOH, -CH=NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉,
 -CH(OR₈)₂, -NHCOR₈, -CH₂CONHSO₂R₈,
 -CH=CH-R₁₀, -OCONR₆R₇,
 -CH₂-O-CONR₆R₇,
 -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇,



- 3 -

gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3 Dioxan;

- R₂ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylen-,
 C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenylen-,
 C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinylen-, wobei der Cycloalkylrest
 gegebenenfalls entweder direkt oder über einen Alkylen-Rest mit 1 bis 4
 C-Atomen durch
 -CN, -CH₂NR₆R₇, =O, -OH, -OR₈, -NR₆R₇,
 -NHCOR₈, -NHCONR₆R₇, Halogen, -OCOR₈,
 -OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈, -CH₂OCOR₈,
 -SO₂R₅, -OCH₂-CONR₆R₇,
 -OCH₂CH₂OH, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇,
 -OCH₂CH₂OR₈, -COOH, -COOR₈,
 -CONR₆R₇, -CH₂OH, -CH₂OR₈, -CHO,
 -SR₈, -SOR₈, -SO₂R₈, -SO₃H,
 -SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈, -CH=NOH,
 -CH=NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉,
 -CONHSO₂R₈, -CH(OR₈)₂, -NHCOOR₈,
 -CH=CH-R₁₀, -OCONR₆R₇, -CH₂-O-CONR₆R₇,
 -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇,

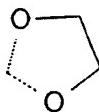


gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3 Dioxan substituiert ist;

- 4 -

R₂ einen Rest der Formel

A-C₁-C₆-Alkylen-, A-CONH-C₁-C₆-Alkylen-, A-CONH-C₂-C₆-Alkenylen-, A-CONH-C₂-C₆-Alkinylen-, A-NH-CO-C₁-C₆-Alkylen, A-NH-CO-C₁-C₆-Alkenylen, A-NH-CO-C₁-C₆ Alkinylen, A-C₁-C₆-Alkenylen-, oder A-C₁-C₆-Alkinylen, wobei A ein C-oder N-verknüpfter 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring ist, der als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach bevorzugt einfach durch C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR₈, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR₆R₇, -OH, =O, ein Ketal, -COOH, -SO₃H, -COOR₈, -CONR₆R₇, -COR₉, -SO₂-R₈, -CONR₆R₇ oder



substituiert sein kann;

R₃ C₃ - C₇-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch = O, -OH, -OR₈, OCOR₈ substituiert ist oder

R₃ Phenyl, das gegebenenfalls durch -OH, Halogen, -OR₈, C₁-C₄-Alkyl, - bevorzugt -CH₃-, -NH₂, -COOH, -SO₃H, -COOR₈, -OCH₂COOR₈, -CN, -OCH₂CONR₆R₇ substituiert ist oder

R₃ einen Norbornan-, Norbornen-, einen C₃-C₆ Dicycloalkylmethyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest;

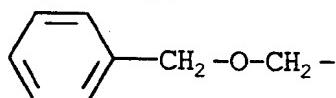
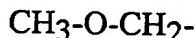
R₃ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach durch Methoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert ist;

R₃ ein [3,3,0]-Bicyclooctan-; bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

R₃ ein C-verknüpftes Piperidin oder Furan;

- 5 -

R₄ Wasserstoff, Methyl oder Benzyl wobei die Benzylgruppe durch 1-3 Methoxygruppen substituiert sein kann;



Privaloyloxymethyl oder
-CH₂-CH=CH₂;

R₅ C₁ - C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OCOR₈, NH₂, NR₆R₇ oder NHCOR₈ substituiert ist, bevorzugt -CH₂-CH₂-OH, -CH₂CH₂OCOR₈, -CH₂-CH₂-CH₂-OH; -CH₂-CH₂CH₂OCOR₈;

R₆ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis 10 - bevorzugt eine Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Amino, substituiertes Amino, C₁ bis C₈
- bevorzugt C₁ bis C₄-Alkoxy substituiert sein kann,
-(CH₂)_m-NHCOOR₈ mit m = 1, 2, 3 oder 4;

R₇ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 - bevorzugt 1 - 4 - Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Amino, substituiertes Amino, C₁ bis C₈
- bevorzugt C₁ bis C₄-Alkoxy substituiert sein, -(CH₂)_m-NHCOOR₈ mit m 1, 2, 3 oder 4;
bevorzugt Wasserstoff,
oder

R₆ und R₇ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann

- 6 -

$-(CH_2)_n-NH_2$, = O, ein Ketal - bevorzugt $-O-CH_2-CH_2-O-$,
 $-(CH_2)_nNH-C_1-C_4$ -Alkyl,
 $-(CH_2)_n-N(C_1-C_8$ -Alkyl) $_2$,
 $-(CH_2)_n-NHCOOR_8$, ($n = 2, 3, 4$), Halogen,
 $-OR_8$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR_6R_7$,
 $-OH$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR_8$, $-CONR_6R_7$, $-SO_2R_8$,

- R₈ Wasserstoff, C₁ - C₄-Alkyl,
C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert durch OCH₃ ist;
- R₉ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, gegebenenfalls
substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl,
C₃-C₆-Cycloalkyl,
- R₁₀ -COOR₈, -CH₂OR₈, -CONR₆R₇, Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,
gegebenenfalls substituiertes Phenyl, -CH₂NR₆R₇;
- R₁₁ Wasserstoff, Phenyl, substituiertes Phenyl, -CH₃;
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Salze.

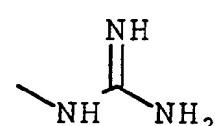
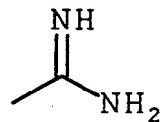
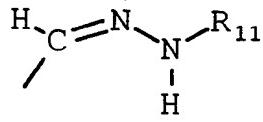
Als Arzneimittel bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R₁ ungleich Wasserstoff und R₄ = Wasserstoff ist, da Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R₁ = Wasserstoff eine geringere A₁-Rezeptor-Affinität aufweisen; diese Verbindungen sind aber als Zwischenverbindungen von besonderer Bedeutung.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, worin

R₁ = Methyl, Ethyl, n-Butyl, Allyl, besonders bevorzugt ist n-Propyl;

- 7 -

R₂ ein C₂- oder ein unverzweigter C₃-Alkylrest, der durch
 -CN, -CH₂NR₆R₇, -OH, -OR₈, -NR₆R₇,
 -NHCOR₈, -NHCONR₆H, Halogen, -OCOR₈,
 -OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈, -SR₅, -SO₂R₅,
 -OCH₂-CONR₆R₇, -OCH₂CH₂OH,
 OCH₂-CH₂-NR₆R₇, CONHSO₂R₈,
 -CH₂CONHSO₂R₈,
 -OCH₂CH₂OR₈, -COOH, -COOR₈,
 -CONR₆R₇, -CHO, -SR₈, -SO₂R₈,
 -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈,
 =NOH, =NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉,
 -CH=CH-R₁₀, OCONR₆H

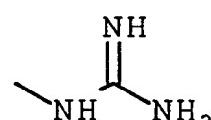
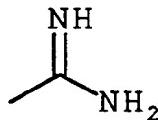
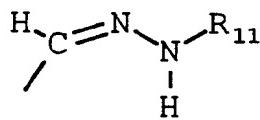


gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

R₂ ein Benzyl- oder Phenethyl- oder Phenylpropylrest, der durch einen der folgenden Reste
 -C₁-C₃-Alkyl, -CN, -CH₂NR₆R₇,
 -NO₂, -OH, -OR₈, -NHCOR₈,
 -NHCONR₆R₇, Halogen, -OCOR₈, -OCH₂COOH,
 -OCH₂COOR₈, -CH₂OCOR₈, -SO₂R₅,
 -OCH₂-CONR₆R₇, -OCH₂CH₂OH,
 -CH₂CONHSO₂R₈, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇,
 -CONHSO₂R₈, -OCH₂CH₂OR₈, -COOH,
 -COOR₈, -CF₃,
 Cyclopropyl, -CONR₆R₇, -CH₂OH,
 -CH₂OR₈, -CHO, -SR₈, -SOR₈, -SO₂R₈,
 -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈,

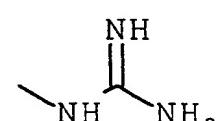
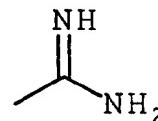
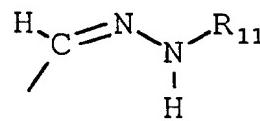
- 8 -

- CH=NOH, CH=NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉,
- CH(OR₈)₂, -NHCOOR₈,
- CH=CH-R₁₀, -OCONR₆R₇,
- CH₂-O-CONR₆R₇,
- CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇,



gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3 Dioxan substituiert ist, im Fall von OR₈ - insbesondere OCH₃ kann der Phenylrest auch dreifach substituiert sein;

- R₂ ein C₃-, C₄-, C₅- oder C₆-Cycloalkyl-C₂-C₃-alkylen-Rest, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls einfach durch -CN, -CH₂NR₆R₇, = O, -OH, -OR₈, -NR₆R₇, -NHCOR₈, -NHCONR₆R₇, Halogen, -OCOR₈, -OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈, -CH₂OCOR₈, -SO₂R₅, -OCH₂-CONR₆R₇, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇, -OCH₂CH₂OR₈, -COOH, -COOR₈, -CONR₆R₇, -CH₂OH, -CH₂OR₈, -CHO, -SR₈, -SOR₈, -SO₂R₈, -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈, -CH=NOH, -CH=NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉, -CH(OR₈)₂, -NHCOOR₈, -CONHSO₂R₈ -CH=CH-R₁₀, -OCONR₆R₇, -CH₂-O-CONR₆R₇, -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇,



- 9 -

gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

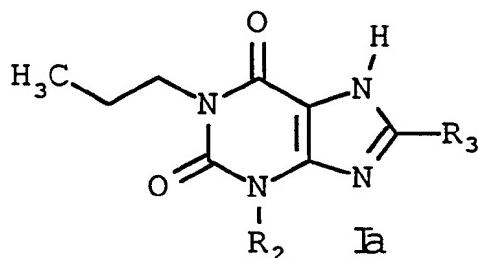
R₂ einen Rest der Formel

A-CH₂-, A-CH₂-CH₂- oder
A-CH₂-CH₂-CH₂-,
A-CO-NH-CH₂-, A-CO-NH-CH₂-CH₂-, oder
A-CO-NH-CH₂-CH₂-CH₂-,

wobei A ein C- oder N-verknüpfter 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring ist, der als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, =O, OH, COR₉, SO₂-R₈, NH₂, COOR₈, CONR₆R₇, oder OR₈.substituiert sein kann;

und R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ und R₁₁ wie zuvor definiert sind, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze.

Besonders bevorzugte Reste R₃ sind Cyclopentyl, wobei der Cyclopentylrest durch =O, oder ein oder zweifach durch -OH, -OR₈, insbesondere -OCH₃, oder -OCOR₈ - insbesondere durch OCOCH₃ - substituiert sein kann, besonders bevorzugt sind diese genannten Reste in Kombination mit R₁ = n-Propyl und R₄ = Wasserstoff der allgemeinen Formel Ia



worin R₂ wie zuvor angegeben definiert ist.

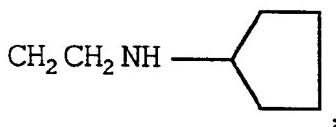
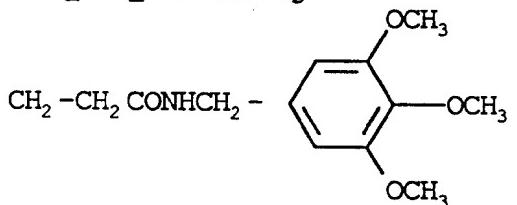
- 10 -

Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia, worin

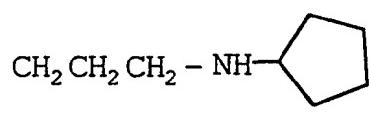
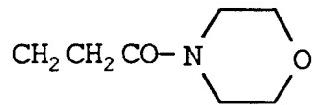
R_2 = ein unverzweigter C₂-C₅-Alkylrest, der durch -CN, -OH, SO₂-R₅, -O-C₁-C₄-alkyl, -COOH, -COOR₈, insbesondere -COOCH₃ oder -COOC₂H₅, -OCOCH₃, -OCOC₂H₅, -CONR₆R₇, =NOH, -NR₆R₇ oder einen C-verknüpften 5- oder 6-gliedrigen stickstoffhaltigen Heterocyclus substituiert ist, bedeutet, sind unter anderem bevorzugt.

Besonders bevorzugte Reste R_2 der allgemeinen Formeln I und Ia sind:

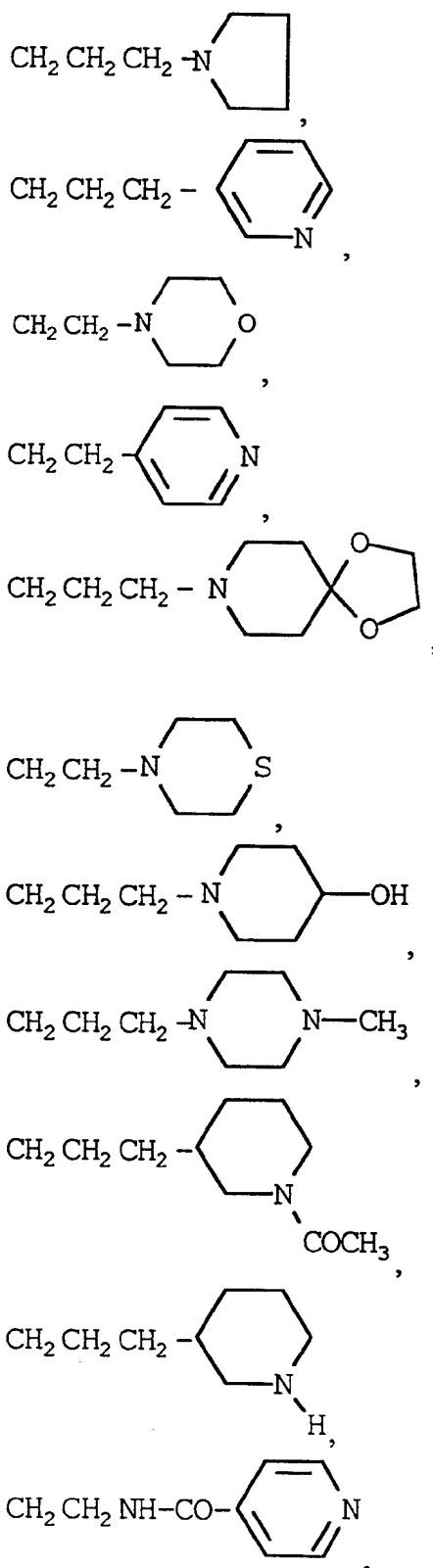
- CH₂CH₂CH₂CN
- CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CN
- CH₂CH₂OCH₃
- CH₂CH₂CH₂OCH₃
- CH₂CH₂OH
- CH₂CH₂CH₂OH
- CH₂CH₂OCOCH₃
- CH₂CH₂CH₂OCOCH₃
- CH₂CH₂COOH
- CH₂CH₂COOCH₃
- CH₂CH₂CONH₂
- CH₂CH₂CONHCH₃



- CH₂CH₂NHCOCH₃
- CH₂CH(OH)CH₂OH
- CH₂CH₂CH(OH)CH₃
- CH₂CH₂COCH₃
- CH₂CH=NOH
- CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂



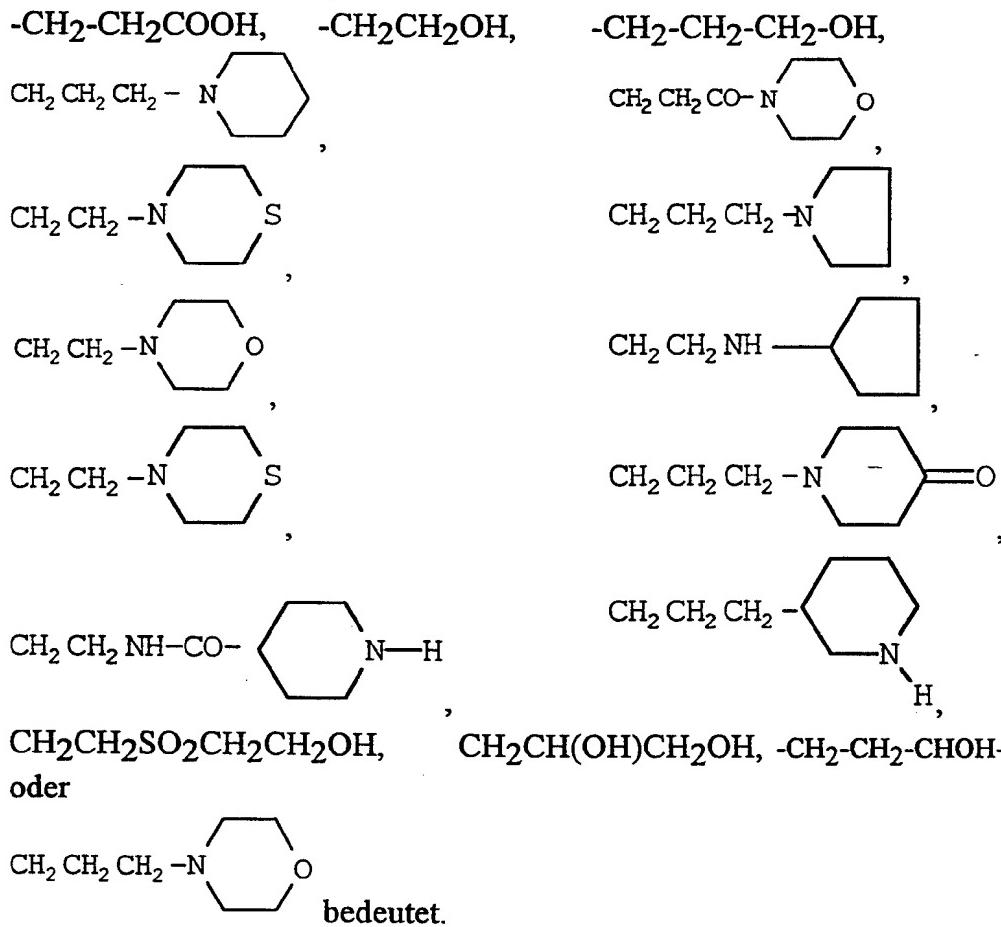
- 11 -



- 12 -

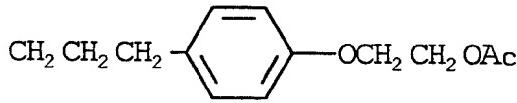
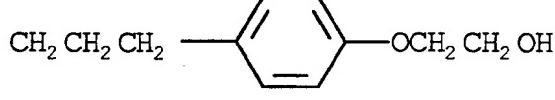
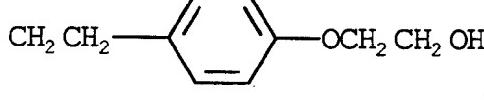
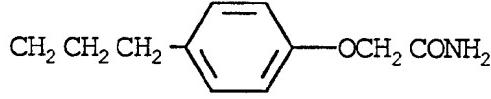
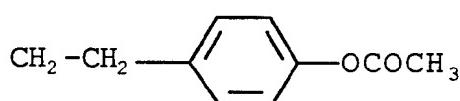
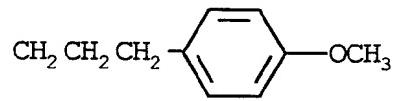
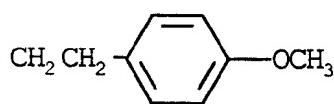
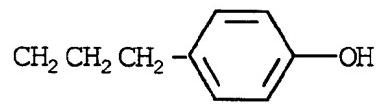
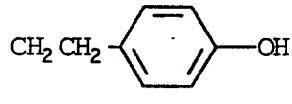
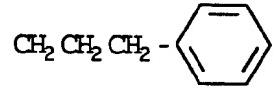
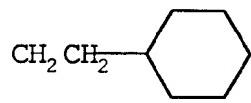
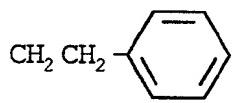
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze.

Besonders gut wasserlösliche Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. Ia sind solche, in denen R₂



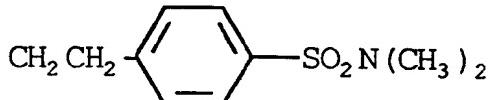
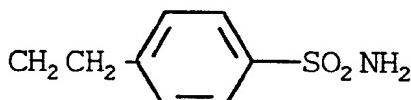
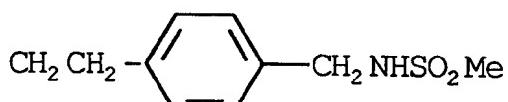
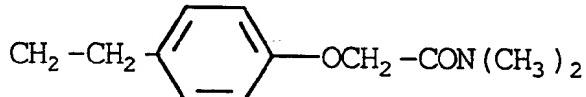
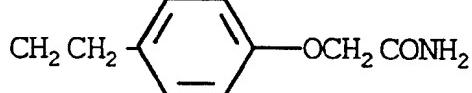
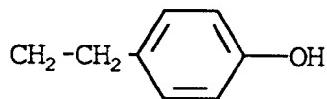
- 13 -

Obwohl weniger gut wasserlöslich, sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ia aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften bevorzugt, in denen R₂ folgende Reste aufweist:

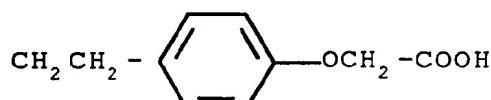
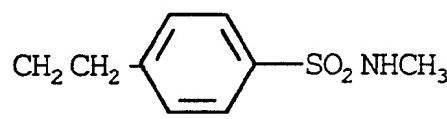
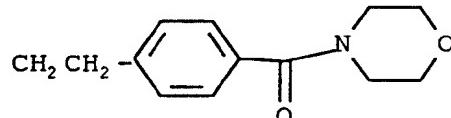
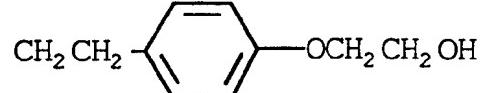
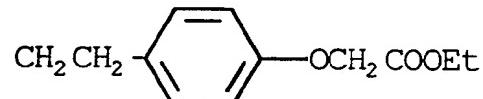
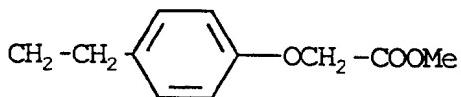


- 14 -

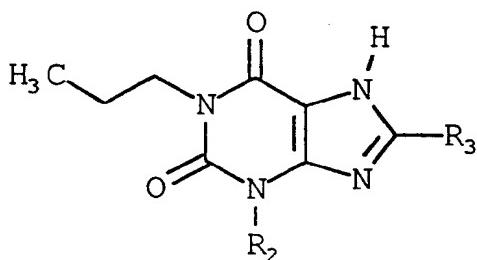
Besonders bevorzugt sind die Reste



und



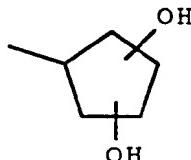
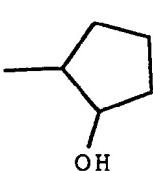
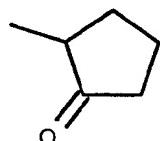
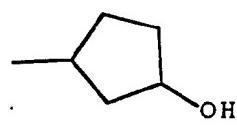
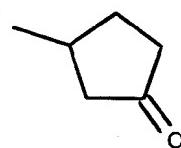
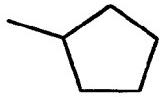
Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



worin

- 15 -

R₃ ein Rest aus der Gruppe



bevorzugt ist Cyclopenty,

und

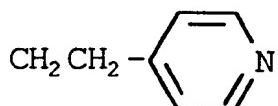
R₂ CH₂CH₂OH,
 CH₂CH₂OCOCH₃,
 (CH₂)₃OCOCH₃,
 (CH₂)₃OCH₃,
 CH₂CH₂COCH₃,
 CH₂CH₂CH(OH)CH₃,
 CH₂CH₂COOCH₃,
 CH₂CH₂CONH₂,
 (CH₂)₃CONH₂,
 CH₂CH=NOH,
 (CH₂)₃CN,
 CH₂CH₂SCH₂CH₃,
 CH₂CH₂SCH₂CH₂OH,
 CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂OH,
 CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂OCOCH₃,

R₂ A-(CH₂)₂- oder
 A-(CH₂)₃-

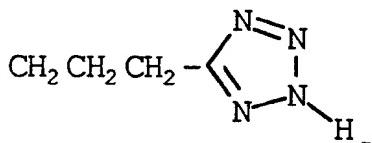
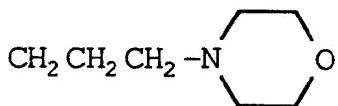
- 16 -

worin A ein C- oder N- verknüpfter 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring ist, der als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, insbesondere Pyridin, Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Tetrazol,

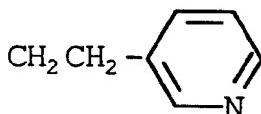
ganz besonders bevorzugt sind folgende Reste R₂:



CH₂CH₂SCH₂CH₂OH,
 CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂OH,
 CH₂CH₂OH,
 CH₂CH₂CH₂OCH₃,



CH₂CH₂CH₂CONH₂,
 CH₂CH=NOH,



Von besonderem Interesse sind folgende Xanthinderivate:

1-Propyl-3-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)-8-cyclopentyl-7H-purin-2,6-dion

1-Propyl-3-(2-(2-hydroxyethyl)-thioethyl)-8-cyclopentyl-7H-purin-2,6-dion

1-Propyl-3-(2-(2-hydroxyethyl)sulfonyl-ethyl)-8-cyclopentyl-7H-purin-2,6-dion

1-Propyl-3-(2-hydroxyethyl)-8-cyclopentyl-7H-purin-2,6-dion

1-Propyl-3-(3-methoxypropyl)-8-cyclopentyl-7H-purin-2,6-dion

- 17 -

1-Propyl-3-(3-morpholin-1-yl-propyl)-8-cyclopentyl-7H-purin-2,6-dion

1-Propyl-3-(3-tetrazol-5-yl-propyl)-8-cyclopentyl-7H-purin-2,6-dion

1-Propyl-3-(3-(aminocarbonyl)propyl)-8-cyclopentyl-7H-purin-2,6-dion

1-Propyl-3-(hydroxyiminoethyl)-8-cyclopentyl-7H-purin-2,6-dion

1-Propyl-3-(3-pyridin-3-yl-propyl)-8-cyclopentyl-7H-purin-2,6-dion

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 4 Kohlenstoffatomen verstanden, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl.

Als Alkenylgruppen werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enolether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Als Alkinylgruppen werden Alkinylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

Als Cycloalkylreste mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können. Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

- 18 -

Als Beispiele für cyclische Reste der allgemeinen Formel NR_6R_7 seien genannt:
Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin,
Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin - wobei die genannten Heterocyclen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen - bevorzugt Methyl - substituiert sein können, oder einen der folgenden Reste tragen

- $-(CH_2)_n-NH_2$, ein Ketal,
- $-(CH_2)_nNH-C_1-C_4$ -Alkyl,
- $-(CH_2)_nN(C_1-C_8$ -Alkyl) $_2$, =O,
- $-(CH_2)_n-NHCOOR_8$, ($n = 2, 3, 4$), Halogen,
- OR $_8$, -CN, -NO $_2$, -NH $_2$, -CH $_2NR_6R_7$,
- OH, -COOH, -SO $_3$ H, -COOR $_8$, -CONR $_6R_7$,
- CONR $_6R_7$.

Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Tetrahydropyran, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Triazol, Tetrazol, Oxazol, Oxadizol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclus wie in den Definitionen angegeben, substituiert sein kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

Xanthinderivate mit hoher Adenosin-A₁-Affinität fördern die Neurotransmission im Gehirn und können beispielsweise als funktionelle Cholinomimetica angesehen werden.

Derartige Substanzen sind für die symptomatische Therapie degenerativer Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie z.B. Dementia senilis und Morbus Alzheimer von großem Interesse.

Die hohe Rezeptoraffinität sollte es erlauben, mit niedrigen Dosen zu therapieren, so daß kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, die nicht auf die Blockade von Adenosinrezeptoren zurückzuführen sind. Über ihre Verwendung als Gerontopsychopharmaka und Nootropica hinaus könnten die beschriebenen Adenosinantagonisten zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen und bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen - insbesondere von Asthma bronchiale - von Nutzen sein. Weiterhin zeigen Xanthine der allgemeinen Formel I diuretische Eigenschaften und sind somit zur Behandlung von Nierenerkrankungen und infolge der Diurese auch zur Bluthochdruckbehandlung von Interesse.

Weitere mögliche Indikationen sind degenerative Erkrankungen wie z.B. Organisches Hirnsyndrom, Parkinson, Depression, traumatische ZNS-Schädigungen, post stroke neurological deficit, respiratory depression (intoxication, post op) frühkindliches Hirntrauma, Dyslexie Hyperaktivität. Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R₃ einen gegebenenfalls substituierten Phenylvinylen-Rest aufweist, werden zur Behandlung von Parkinson vorgeschlagen.

Die zystische Fibrose - auch als Mukoviszidose bekannt - ist eine erbliche Stoffwechselstörung, hervorgerufen durch einen genetischen Defekt eines bestimmten Chromosoms. Nur homozygote Merkmalträger erkranken. Der genetische Defekt führt zu einer Dysfunktion exokriner Drüsen. Durch eine vermehrte Produktion und erhöhte Viskosität des Sekrets der mukösen Drüsen in den Bronchien kann es zu schweren Komplikationen im Bereich der Atemwege kommen. Erste Untersuchungen haben gezeigt, daß A₁-Antagonisten den Efflux von Chloridionen, z.B. bei CF PAC Zellen erhöhen. Die Zellen entstammen einer pankreas adenocarcinoma Zelllinie, die von an cystischer Fibrose (CF) erkrankten Patienten isoliert wurde. Die Wirkung konnte durch Agonisten, wie z.B. 2-Chloradenosin blockiert werden. Interessanterweise wurde eine Erhöhung des Effluxes nur bei solchen Zellen beobachtet, die von erkrankten Patienten stammten oder die den entsprechenden Gendefekt aufweisen.

Ausgehend von diesen Befunden kann erwartet werden, daß bei Patienten, die an zystischer Fibrose (Mukovizidose) erkrankt sind, die erfindungsgemäßen Verbindungen den gestörten Elektrolythaushalt der Zellen regulieren und die Symptome der Erkrankung gemildert werden.

- 20 -

Adenosinantagonisten können zur Behandlung von Lungenerkrankungen, insbesondere von Asthma, allergischen Lungenerkrankungen und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen eingesetzt werden. Es ist zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgrund ihrer hohen Wirkungsstärke auch zur inhalativen Behandlung von Lungenerkrankungen geeignet sind.

Von besonderem Interesse ist auch eine Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I - insbesondere der namentlich genannten Verbindungen - mit cholinomimetisch wirkenden Substanzen wie z.B. 3-(2-Propinyloxy)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (Wal 801) zur Behandlung degenerativer Alterserkrankungen.

Die Rezeptorbindungswerte wurden in Analogie zu Ensinger et al. in "Cloning and functional characterisation of human A₁ adenosine Receptor - Biochemical and Biophysical Communications, Vol 187, No. 2, 919-926, 1992" bestimmt.

Wirkung auf die durch Adenosin-Agonisten bewirkte Hemmung der lokomotorischen Aktivität bei der Maus: Adenosin-Antagonismus:

Die subcutane Gabe eines Adenosin-Agonisten vermag bei Mäusen in der auf die Applikation folgenden Stunde eine lokomotorische Hemmung zu induzieren. Es wird untersucht, wie eine Testsubstanz diese Hypomotilität beeinflußt.

Die Messungen für diesen Versuch erfassen die Anzahl von Lichtschranken-Unterbrechungen in Motilitätskammern. Die unmittelbar nach Substanzgabe beginnende Registrierung geschieht per Computer. Es wird nur die erste Stunde nach Applikation ausgewertet, da die Wirkung des Adenosin-Agonisten in diesem Zeitraum auftritt.

Neben den Mäusen, die sowohl den Adenosin-Agonisten als auch die Testsubstanz erhalten, wird je eine Gruppe mit Plazebo (Tylose- und NaCl-Lösung), eine mit Gabe des Adenosin-Agonisten und Tylose-Lösung sowie eine Gruppe mit der höchsten Dosis der Testsubstanz und NaCl-Lösung untersucht. Die Einzeltiere aller Behandlungsgruppen werden in getrennten Meßkammern im selben Zeitraum getestet.

- 21 -

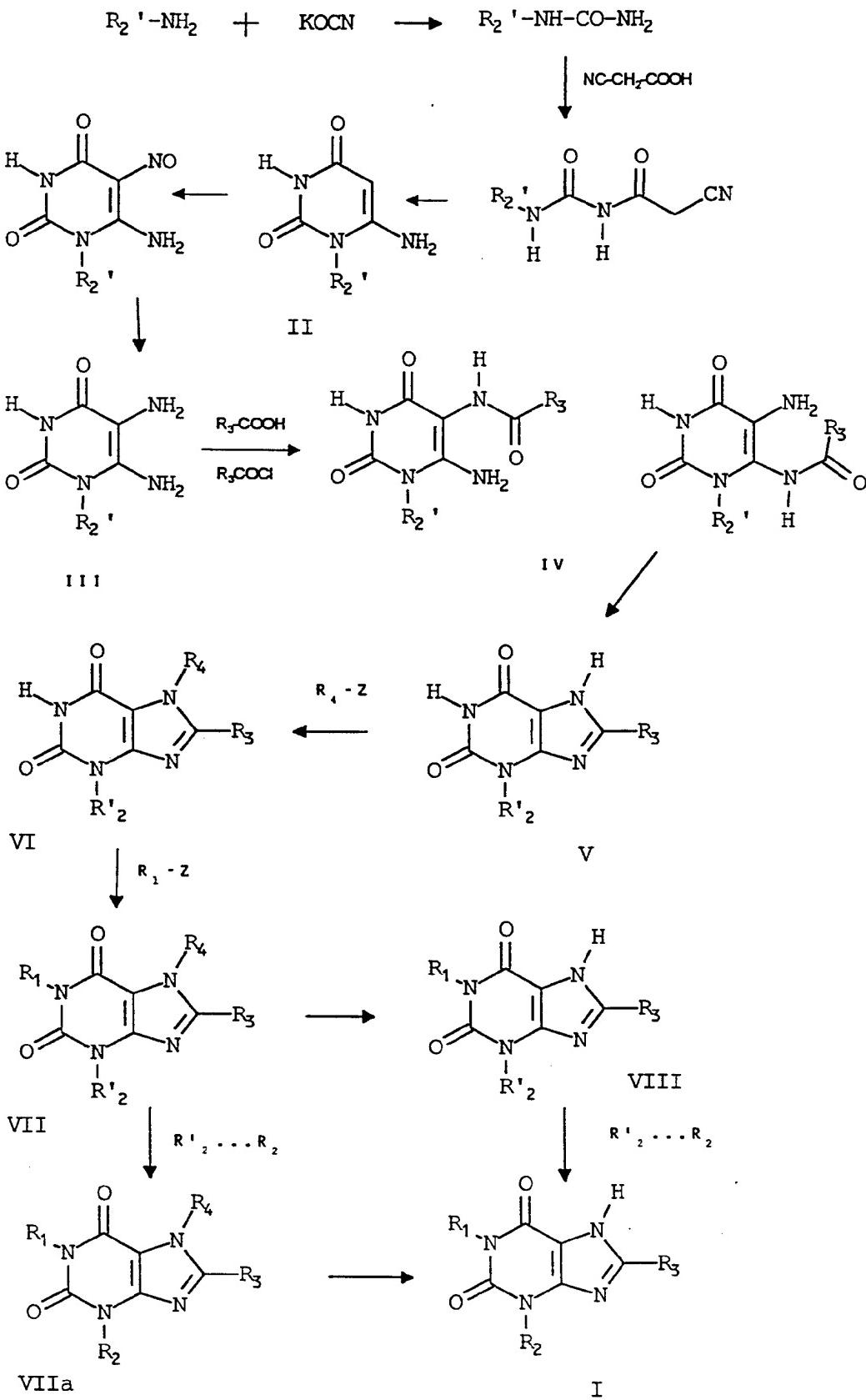
Tabelle Ia

Beispiele gemäß Tabelle I	Ki [nMol/l] A ₁	Lokom. (mg/kg)
01	7,5	3,0
04	8,0	0,6
05	46,7	0,6
06	66,8	0,6
07	2,7	
08	3,5	10,0
10	3,1	10,0
11	4,0	0,6
14	36,4	2,5
15	6,4	0,6
17	3,8	0,6
19	11,5	0,6
24	1,7	
28	29,3	
31	9,1	10,0
47	2,1	2,5
52	5,0	0,6
59	2,0	0,6
60	3,8	0,6
68	32,6	2,5
70	6,2	0,6

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Analogieverfahren hergestellt werden, wie es beispielsweise in den Syntheseschemata I, II und III dargestellt ist. Die Synthese von Xanthinen ist dem Fachmann hinreichend bekannt, wird aber im nachfolgenden experimentellen Teil anhand wichtiger Schlüsselverbindungen im Detail noch einmal erläutert.

- 22 -

Syntheseschema I



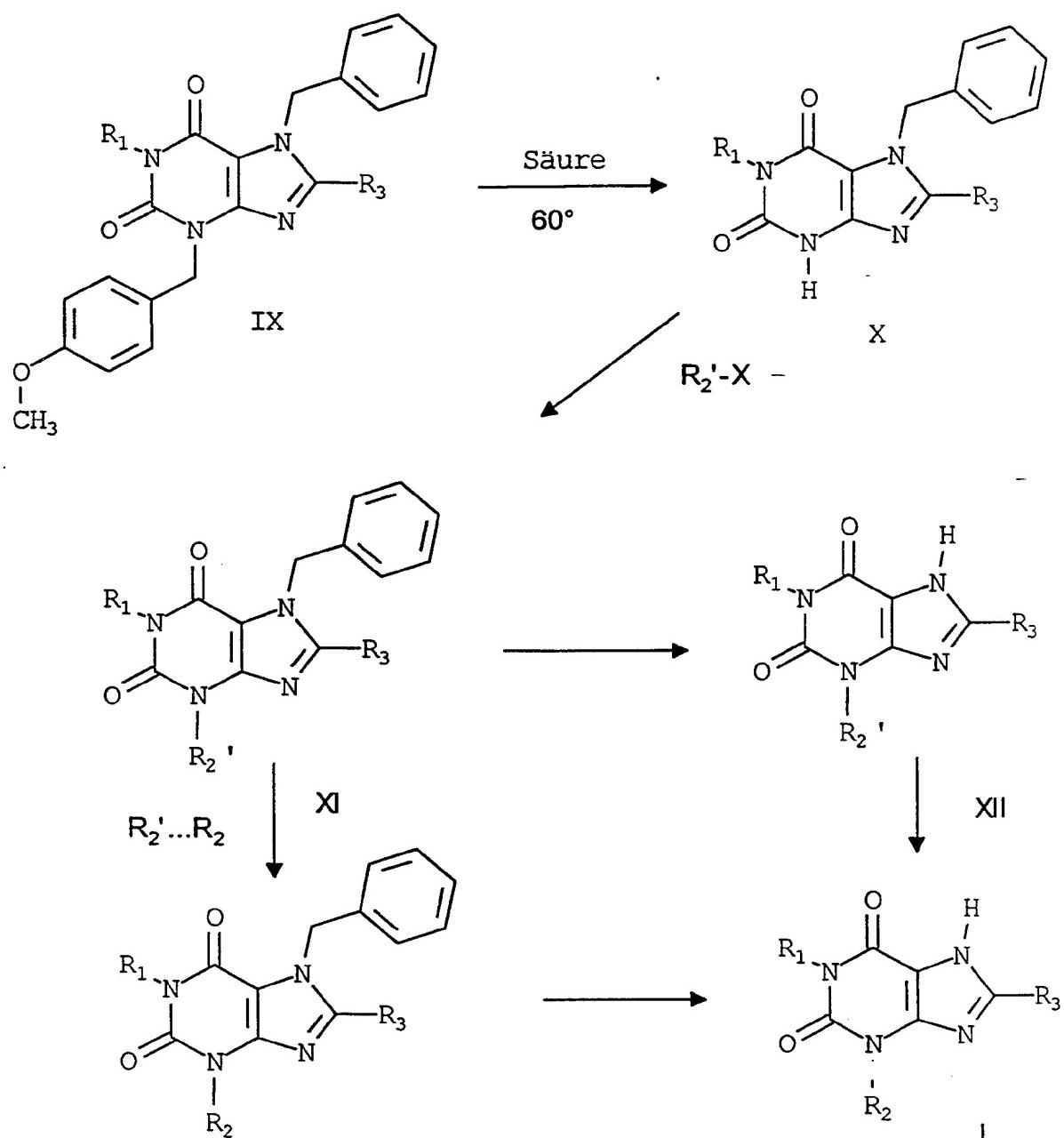
Ein charakteristisches Merkmal der im Syntheseplan I dargestellten Synthese ist, daß R₂' bereits auf der Stufe des Diaminouracils (III) eingeführt ist. R₂' ist ein funktioneller Rest, ausgewählt aus der Gruppe der Definitionen von R₂ mit der Maßgabe, daß R₂' den Aufbau des Xanthins nicht stört und vor oder nach Abspaltung der Schutzgruppe R₄ (bevorzugt Benzyl) (Formel VIII) in das gewünschte R₂ der allgemeinen Formel I umgewandelt werden kann. Ein bevorzugter Rest R₂' ist beispielsweise eine Methoxybenzylgruppe. Durch eine Aminoacylierung und anschließenden Ringschluß zum Xanthin erfolgt die Einführung von R₃. Um gezielt in 1-Position alkylieren zu können, ist es notwendig, die 7-Position, z.B. durch eine Benzylgruppe, zu schützen. Die Alkylierungen erfolgen durch Umsetzung mit R₄-Z, wobei R₄ = Benzyl oder Methyl und Z eine leicht abspaltbare Gruppe wie z.B. Halogen, Mesyl oder Tosyl ist. Für den Fall, daß in der Endverbindung der allgem. Formel I R₄ eine Methylgruppe bedeutet, wird das Xanthin V bereits auf dieser Stufe irreversibel methyliert.

In das geschützte Xanthin VI wird jetzt durch N-Alkylierung R₁ eingeführt. Nachfolgend kann durch Abspaltung der Schutzgruppe in 7-Position die Überführung von R₄ in Wasserstoff erfolgen. Sofern R₂' noch nicht die gewünschte Bedeutung R₂ der Endverbindung I aufweist, kann jetzt R₂' in R₂ überführt werden. (Formel VIIa) und falls noch nicht geschehen, die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt anschließend. Beispiele hierfür sind in der allgemeinen Arbeitsanleitung unter den Punkten 12 und 14 bis 23 beschrieben. Die Verbindungen der allgemeinen Formel II und III sind wichtige Zwischenverbindungen und werden als solche beansprucht. Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß eine p-Methoxybenzylgruppe oder Di- oder Trimethoxybenzylgruppe in 3-Position des Xanthins der Formel IX selektiv unter Erhalt der benzylischen Schutzgruppe in 7-Position abgespalten werden kann. Dies eröffnet einen neuen Zugang zu Xanthinderivaten der allgemeinen Formel I.. Durch Alkylierung von Xanthinen der allgemeinen Formel X mit R₂'-X (X = Halogen, OH, Mesyl oder Tosyl), Abspaltung der benzylischen Schutzgruppe und eventueller Überführung von R₂' in R₂ lassen sich in einfacher weise Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellen.

- 24 -

Die Erfindung betrifft somit auch ein einfaches - allgemein anwendbares Herstellverfahren zur Synthese von in 1- und 3-Stellung substituierten Xanthinderivaten, worin R₁ und R₂ beliebige Reste darstellen können, sofern sie durch eine elektrophile Reaktion eingeführt werden können.

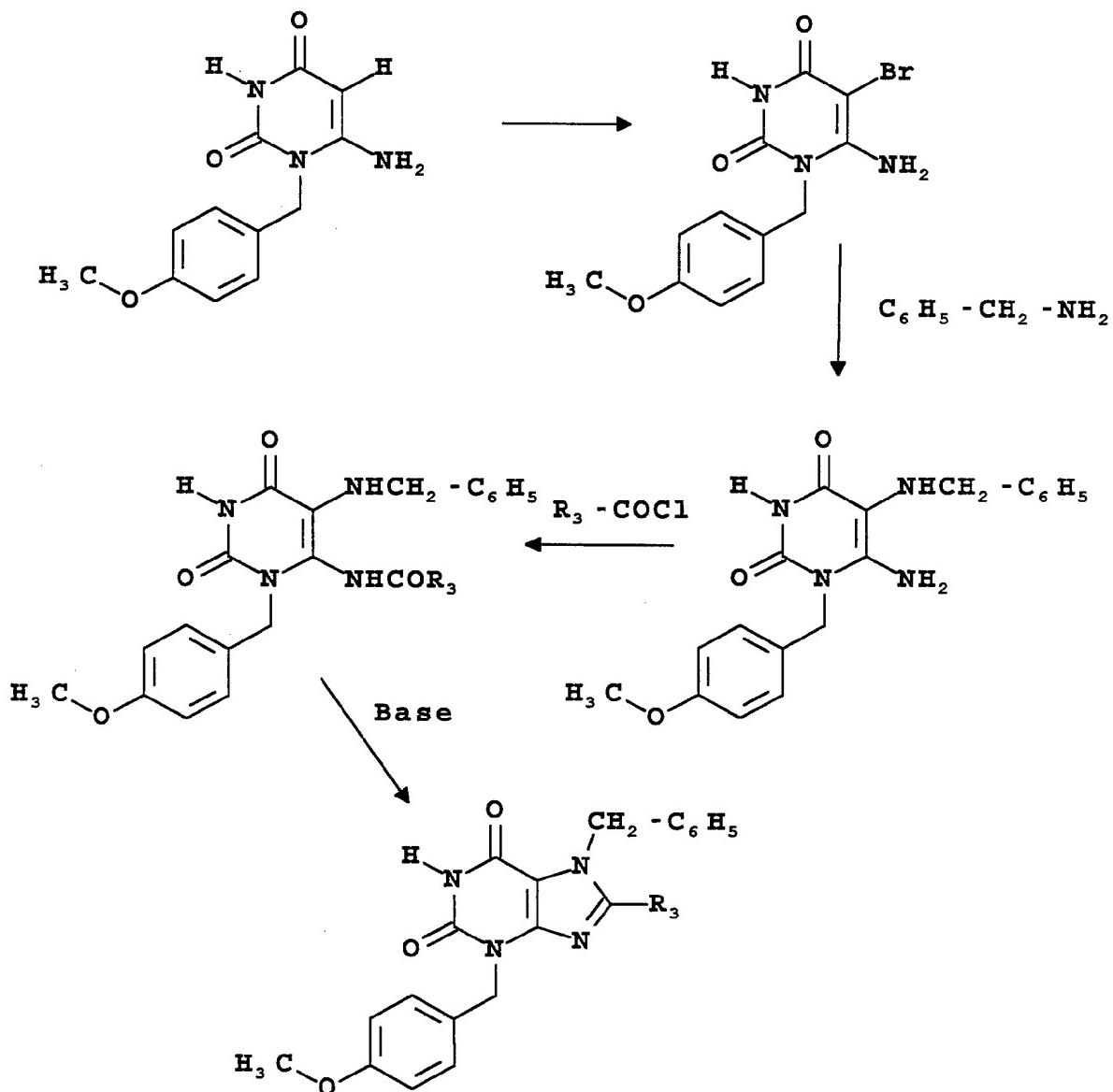
Syntheseschema II



- 25 -

Die Verbindungen der allgemeinen Formel X (R_4 -Benzyl) sind auf einfache Weise durch saure Hydrolyse (z.B. mit Formel IX mit $R_4 =$ Benzyl und $R_2 = p$ -Methoxybenzyl) herstellbar.

Syntheseschema III



Nachfolgend werden allgemeine Arbeitsvorschriften zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen angegeben.

1. Monosubstituierte Harnstoffe:

In einer Lösung aus 18.3 ml (0.34 Mol) konz. H_2SO_4 und 1000 ml dest. Wasser werden 0.69 Mol Amin gelöst. Man erwärmt die Mischung auf 85°C, gibt 55.8 g (0.69 Mol) KOCN zu und röhrt bis zur Beendigung der Umsetzung (30 - 90 Min.) bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethanol verdünnt, auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird eingeengt, der feste Rückstand im Trockenschrank getrocknet.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende monosubstituierte Harnstoffe hergestellt:

a)

p-Methoxybenzylharnstoff, 85.5 % d. Th., Fp. = 156 - 158°C

b)

2-(p-Methoxyphenyl)-ethylharnstoff, 91.4 % d. Th., Fp. = 127°C

c)

3-(p-Methoxyphenyl)-propylharnstoff, 91.8 % d. Th., Fp. = 170 - 173°C

d)

2-Methoxyethylharnstoff, 97.3 % d. Th., Fp. = 72°C

e)

3-Methoxypropylharnstoff, 92.2 % d. Th., Fp. = 79 - 81°C

f)

2-(p-Chlorphenyl)-ethylharnstoff, 73.2% d. Th., Fp. = 150 - 151°C

g)

2-(p-Bromphenyl)-ethylharnstoff, 92.3% d. Th., Fp. = 183 - 184°C

h)

3-(p-Chlorphenyl)-propylharnstoff, 82.4 % Th., Fp. = 146 - 150°C

2. Substituierte Cyanacetylharnstoffe:

220 ml Acetanhydrid werden mit 57.6 g (0.68 Mol) Cyanessigsäure und 0.62 Mol monosubstituiertem Harnstoff [siehe 1.] gemischt. Der Ansatz wird auf 75 - 80°C erwärmt und bis zur Beendigung der Reaktion (30 - 90 Min.) bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird abgekühlt, mit Ether verdünnt, abgesaugt und das kristalline Produkte mit Ether gewaschen.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende Cyanacetylharnstoffe hergestellt:

a)

N-(p-Methoxybenzyl)-N'-cyanacetylharnstoff, 81.3 % d. Th., Fp. = 185°C

b)

N-(2-(p-Methoxyphenyl)-ethyl)-N'-cyanacetylharnstoff, 69 % d. Th.,
Fp. = 142 - 151°C

c)

N-(3-(p-Methoxyphenyl)-propyl)-N'-cyanacetylharnstoff, 83.7 % d. Th.,
Fp. = 162 - 164°C

d)

N-2-Methoxyethyl-N'-cyanacetylharnstoff, 78.9 % d. Th., Fp. = 129 - 132°C

e)

N-3-Methoxypropyl-N'-cyanacetylharnstoff, 74.4 % d. Th., Fp. = 138 - 140°C

f)

N-(2-(p-Chlorphenyl)-ethyl)-N'-cyanacetylharnstoff, 59.5 % d. Th.,
Fp. = 192 - 193°C

g)

N-(2-(p-Bromphenyl)-ethyl)-N'-cyanacetylharnstoff, 80.2 % d. Th.,
Fp. = 192 - 193°C

- 28 -

3. 1-Substituierte 6-Aminouracile:

0.5 Mol substituierter Cyanacetylharnstoff [s.2.] wird in 1250 ml absolutem Ethanol vorgelegt und auf 50 - 80°C erhitzt. Man tropft eine Lösung von 3.8 g (0.17 Mol) Natrium in 190 ml abs. Ethanol zu und röhrt die resultierende Suspension 30 Min. bei Rückflußtemperatur. Der Ansatz wird mit dest. Wasser verdünnt, abgekühlt, ggfs. mit HCl neutralisiert und das kristalline Produkt abgesaugt.

Nach dieser Vorschrift wurde unter anderem folgende 1-substituierte 6-Aminouracile hergestellt:

a)

6-Amino-1-(p-methoxybenzyl)-uracil, 63.3 % d. Th., Fp. = 276 - 278°C

b)

6-Amino-1-(2-(p-methoxyphenyl)-ethyl)-uracil, 69 % d. Th., Fp. = 233 - 236°C

c)

6-Amino-1-(3-(p-methoxyphenyl)-propyl)uracil, 69.3 % d. Th.

d)

6-Amino-1-(2-methoxyethyl)-uracil, 41.6 % d. Th., Fp. = 229 - 230°C

e)

6-Amino-1-(3-methoxypropyl)-uracil, 68.1 % d. Th., Fp. = 208 - 210°C

f)

6-Amino-1-(2-(p-chlorphenyl)-ethyl)-uracil, 78.1 % d. Th., Fp. = 282 - 283°C

g)

6-Amino-1-(2-(p-bromphenyl)-ethyl)-uracil, 56.1 % d. Th., Fp. = 291 - 292°C

4. 1-Substituierte 6-Amino-5-nitrosouracile:

0.005 Mol 1-substituiertes 6-Aminouracil [s. 3.] werden in 12.5 ml dest. Wasser suspendiert; bei besonders schwerlöslichen Ausgangsverbindungen gibt man außerdem Ethanol zu. Der Ansatz wird auf 80°C erhitzt und mit einer Lösung aus 0.36 g (5.3 mMol) Natriumnitrit in 3 ml dest. Wasser versetzt. Anschließend werden 0.7 ml Eisessig zugegeben, und man röhrt bis zur Beendigung der Umsetzung bei 80°C. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, der violett-rote Rückstand abgesaugt und mit dest. Wasser gewaschen.

- 29 -

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende 1-substituierte 6-Amino-5-nitrosouracile hergestellt:

a)

6-Amino-5-nitroso-1-(p-methoxybenzyl)-uracil, 90.6 % d. Th., Fp. = 233°C

b)

6-Amino-5-nitroso-1-(2-(p-methoxyphenyl)-ethyl)-uracil, 75.8 % d. Th., Fp. = 227°C

c)

6-Amino-5-nitroso-1-(3-(p-methoxyphenyl)-propyl)-uracil, 49.1 % d. Th.

d)

6-Amino-5-nitroso-1-(2-methoxyethyl)-uracil, 80 % d. Th., Fp. = 222°C

e)

6-Amino-5-nitroso-1-(3-methoxypropyl)-uracil, 58.5 % d. Th., Fp. = 227 - 228°C

f)

6-Amino-5-nitroso-1-(2-(p-chlorphenyl)-ethyl)-uracil, 88.5 % d. Th.,
Fp. = 235 - 236°C

g)

6-Amino-5-nitroso-1-(2-(p-bromphenyl)-ethyl)-uracil, 76.6 % d. Th.,
Fp. = 248°C

5. 1-Substituierte 5,6-Diaminouracile

4.5 mMol 1-substituiertes 6-Amino-5-nitrosouracil [s. 4.] werden in 50 ml konz. Ammoniak gelöst; bei besonders schwerlöslichen Ausgangsverbindungen wird Ethanol zugegeben. Bei 30°C wird eine Lösung von 2.35 g (13.5 mMol) Natriumdithionit in 24 ml dest. Wasser zugetropft. Man röhrt bis zur Beendigung der Reaktion bei Raumtemperatur, saugt das kristalline Produkt ab und wäscht es mit dest. Wasser.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende 1-substituierte 5,6-Diaminouracile hergestellt:

- 30 -

a)

5,6-Diamino-1-(p-methoxybenzyl)-uracil, 93.2 % d. Th., Fp. = 252°C

b)

5,6-Diamino-1-(2-(p-methoxyphenyl)-ethyl)-uracil, 88.5 % d. Th.,
Fp. = 249 - 250°C

c)

5,6-Diamino-1-(3-(p-methoxyphenyl)-propyl)-uracil, 80.5 % d. Th.,
Fp. = 252 - 253°C

d)

5,6-Diamino-1-(2-methoxyethyl)-uracil, 84.4 % d. Th., Fp. = 246°C

e)

5,6-Diamino-1-(3-methoxypropyl)-uracil, 58.5 % d. Th., Fp. = 248°C
(Zersetzung)

f)

1-(2-(p-Chlorphenyl)-ethyl)-5,6-diaminouracil, 66.3 % d. Th., Fp. = 279 - 280°C

g)

1-(2-(p-Bromphenyl)-ethyl)-5,6-diaminouracil, 79.7 % d. Th.,
Fp. = 273°C (Zersetzung)

6. 1-Substituierte 6-Amino-5-acylaminouracile bzw.

1-substituierte 5-Amino-6-acylaminouracile

Die Acylierungsposition (5- oder 6-Stellung) ist für die Folgeumsetzung unerheblich und wurde nicht bestimmt. Der Einfachheit halber wird im Folgenden der Name des Produktes angegeben, das in 5-Stellung acyliert wurde!

0.46 Mol 1-substituiertes 5,6-Diaminouracil [s. 5.] werden zusammen mit 78.2 g (0.64 Mol) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in 2400 ml absolutem Dimethylformamid (DMF) suspendiert. Bei 0 - 5°C tropft man eine Lösung aus 0.55 Mol des entsprechenden Säurechlorids in 200 ml absolutem DMF zu, röhrt den Ansatz bis zur Beendigung der Reaktion unter Eiskühlung und lässt ihn dann auf Raumtemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit dest. Wasser verrieben. Man saugt das kristalline Produkt ab und wäscht es mit dest. Wasser und Diethylether.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende Titelverbindungen hergestellt:

a)

6-Amino-5-cyclopentylcarbonylamino-1-(p-methoxybenzyl)-uracil,
88.3 % d. Th., Fp. = 261 - 262°C

b)

6-Amino-5-cyclopentylcarbonylamino-1-(2-(p-methoxyphenyl)-ethyl)-uracil,
80.6 % d. Th., Fp. = 217 - 222°C

c)

6-Amino-5-cyclopentylcarbonylamino-1-(3-(p-methoxyphenyl)-propyl)-uracil,
84.8 % d. Th., Fp. = 126 - 128°C

d)

6-Amino-5-cyclopentylcarbonylamino-1-(2-methoxyethyl)-uracil 84.4 % d. Th.,
Fp. = 209 - 213°C

e)

6-Amino-5-cyclopentylcarbonylamino-1-(3-methoxypropyl)-uracil, 84 % d. Th.

f)

6-Amino-5-cyclopentylcarbonylamino-1-(2-(p-chlorphenyl)-ethyl)-uracil,
66.3 % d. Th., Fp. = 258 - 259°C

g)

6-Amino-5-cyclopentylcarbonylamino-1-(2-(p-bromphenyl)-ethyl)-uracil, 68.5 %
d. Th., Fp. = 245 - 246°C

7. In 3- und 8-Stellung substituierte Xanthine

0.01 Mol 1-substituiertes 6-Amino-5-acylaminouracil (oder 1-substituiertes 5-Amino-6-acylaminouracil) [s. 6.] werden in 10 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit einer Lösung von 2.38 g (0.056 Mol) Lithiumhydroxid-Hydrat in 70 ml dest. Wasser versetzt. Man röhrt das Reaktionsgemisch bis zur Beendigung der Reaktion bei 70 - 80°C, stellt es mit HCl sauer und lässt es abkühlen. Das kristalline Produkt wird abgesaugt und mit dest. Wasser gewaschen. Falls notwendig, kristallisiert man zur Reinigung aus Ethanol um.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende, in 1- und 8-Stellung substituierte Xanthine hergestellt:

- a) 8-Cyclopentyl-3-(p-methoxybenzyl)-xanthin, 77.8 % d. Th., Fp. = 311°C
- b) 8-Cyclopentyl-3-(2-(p-methoxyphenyl)-ethyl)-xanthin, 42.3 % d. Th., Fp. = 256 - 258°C
- c) 8-Cyclopentyl-3-(3-(p-methoxyphenyl)-propyl)-xanthin, 90.5 % d. Th., Fp. = 292 - 293°C
- d) 8-Cyclopentyl-3-(2-methoxyethyl)-xanthin, 68.3 % d. Th., Fp. = 293 - 294°C
- e) 8-Cyclopentyl-3-(3-methoxypropyl)-xanthin, 90.9 % d. Th., Fp. = 240 - 247°C
- f) 8-Cyclopentyl-3-(2-(p-chlorophenyl)-ethyl)-xanthin, 81.3 % d. Th., Fp. = 298 - 299°C
- g) 8-Cyclopentyl-3-(2-(p-bromophenyl)-ethyl)-xanthin, 60.1 % d. Th., Fp. = 306 - 307°C

8. In 3- und 8-Stellung substituierte 7-Benzylxanthine

0.02 Mol in 3- und in 8-Stellung substituiertes Xanthin [s. 7.] und 3.0 g (0.022 Mol) Kaliumcarbonat werden in 140 ml absolutem DMF suspendiert. Man röhrt eine Stunde bei Raumtemperatur und tropft dann 2.62 ml (0.022 Mol) Benzylbromid zu. Das Gemisch wird weiter bei Raumtemperatur gerührt. Falls die Reaktion zum Stillstand kommt, bevor alle Ausgangsverbindungen umgesetzt sind, werden nochmals bis zu 35 Mol % Kaliumcarbonat und Benzylbromid zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch zur Trockne eingeengt, der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird durch Kristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

- 33 -

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende in 3- und 8-Stellung substituierte 7-Benzylxanthine hergestellt:

a)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(p-methoxybenzyl)-xanthin, 66.2 % d. Th.,
Fp. = 165°C

b)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-(p-methoxyphenyl)-ethyl)-xanthin, 77 % d. Th.,
Fp. = 152°C

c)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-methoxyphenyl)-propyl)-xanthin, 64 % d. Th.,
Fp. = 146 - 148°C

d)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-methoxyethyl)-xanthin, 69.1 % d. Th., Fp. = 140°C

e)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-methoxypropyl)-xanthin, 77.7 % d. Th.,
Fp. = 130 - 132°C

f)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-(p-chlorophenyl)-ethyl)-xanthin, 39.8 % d. Th.,
Fp. = 179 - 180°C

9. In 1-, 3- und 8-Stellung substituierte 7-Benzylxanthine

6.5 mMol in 3- und 8-Stellung substituiertes 7-Benzylxanthin [s. 8.], 1.0 g (7.15 mMol) Kaliumcarbonat und 7.15 mMol Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylhalogenid werden in 56 ml absolutem DMF gerührt, bis die Ausgangssubstanz vollständig umgesetzt ist (falls notwendig, gibt man nochmals Kaliumcarbonat und Alkylhalogenid zu). Man neutralisiert das Reaktionsgemisch, engt es ein, nimmt den Rückstand in Methylchlorid auf und extrahiert mit dest. Wasser. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt, der Rückstand bei Bedarf durch Kristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende in 1-, 3- und 8-Stellung substituierte 7-Benzylxanthine hergestellt:

a)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(p-methoxybenzyl)-1-propylxanthin, 99 % d. Th.,
Fp. = 110 - 111°C

b)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-(p-methoxyphenyl)-ethyl)-1-propylxanthin,
77 % d. Th., Fp. = 151°C

c)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-methoxyphenyl)-propyl)-1-propylxanthin,
95.3 % d. Th., Fp. = 99 - 101°C

d)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-methoxyethyl)-1-propylxanthin, 97.7 % d. Th.,
Fp. = 80 - 81°C

e)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-methoxypropyl)-1-propylxanthin, 61.8 % d. Th.,
Fp. = 76 - 80°C

f)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-(p-chlorphenyl)-ethyl)-1-propyl-xanthin,
67.9 % d. Th., farbloses Öl

g)

1-Allyl-7-benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-methoxypropyl)-xanthin, 86.5 %, farbloses
Öl

Aus den so erhaltenen Xanthinen wurden durch Variation der Substituenten in 3-Stellung zahlreiche weitere, mit der allgemeinen Formel beschriebenen Xanthinderivate hergestellt. Dazu wurden ausschließlich Methoden angewandt, die dem Fachmann geläufig sind.

10. In 1- und 8-Stellung substituierte 7-Benzylxanthine

6.3 mMol in 1- und 8-Stellung substituiertes 7-Benzyl-3-p-methoxybenzylxanthin [s. 9.] werden mit 30 ml Trifluoressigsäure gemischt und 4 Tage bei 60°C unter Schutzgasatmosphäre gerührt. Man verdünnt den Ansatz mit dest. Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und engt sie zur Trockne ein. Der Rückstand wird durch Kristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

Nach dieser Vorschrift wurde unter anderem folgende Titelverbindung hergestellt:

a) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-p-methoxybenzyl)-1-propylxanthin:
7-Benzyl-8-cyclopentyl-1-propylxanthin, 90 % d. Th., Fp. = 214°C

11. Einführung von Substituenten in die 3-Stellung von in 1- und 8-Stellung substituierten 7-Benzylxanthinen

Verfahren A:

0.5 mMol in 1- und 8-Stellung substituiertes 7-Benzylxanthin [s. 10.], 75 mg (0.55 mMol) Kaliumcarbonat und 0.55 mMol (ggfs. substituiertes, wie unter R₂ beschrieben) Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylhalogenid werden in 3.5 ml absolutem DMF bis zur Beendigung der Umsetzung - gegebenenfalls unter Erhitzen - gerührt. Man neutralisiert, engt zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Methylenechlorid und dest. Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, der Rückstand ggf. durch Kristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

Nach dieser Vorschrift wurde unter anderem folgende Titelverbindung hergestellt:

- 36 -

a) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-1-propylxanthin:

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(Z-(p-methoxycarbonylphenyl)-ethyl)-1-propylxanthin, 67 % d. Th., zähes Öl

Verfahren B:

Zu einer Lösung aus 0.56 g (2.1 mMol) Triphenylphosphin in 3.5 ml absolutem Tetrahydrofuran (THF) gibt man nacheinander 0.37 g (2.1 mMol) Azodicarbonsäure-diethylester (DEAD) und 1.4 mMol in 1- und 8-Stellung substituiertes 7-Benzylxanthin [s. 10] und kühlt das Gemisch auf 5°C. Bei dieser Temperatur werden 1.4 mMol (ggfs. substituierter, wie unter R₂ beschrieben) Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylalkohol zugetropft und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt, bis die Ausgangssubstanz vollständig umgesetzt ist. Man engt zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Kristallisation oder durch Chromatographie.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende Titelverbindungen hergestellt:

aus 7-Benzyl-8-cyclopentyl-1-propylxanthin:

a)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-1-propyl-3-(2-(2-pyridyl)-ethyl)-xanthin, 87 % d. Th., farbloses Öl

b)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-1-propyl-3-(3-(3-pyridyl)-propyl)-xanthin

c)

7-Benzyl-3-(2-(p-cyanophenyl)-ethyl)-8-cyclopentyl-1-propyl-xanthin, 29.7 % d. Th., farbloses Öl

Nach den Verfahren 11. A) und 11. B) wurden zahlreiche der in der allgemeinen Formel beschriebenen Substituenten R₂ direkt oder in Form geeigneter Vorläufer eingeführt, die nach gängigen Methoden in den gewünschten Rest R₂ umgewandelt wurden.

12. Hydrolyse von Methylethern

Vorschrift A:

0.5 mMol Methylether-Derivat werden in 5 ml absolutem Acetonitril gelöst. Man gibt 300 mg (40 mMol) Natriumjodid und dann 0.39 ml (3.0 mMol) Chlortrimethylsilan zu und röhrt die Suspension bei Raumtemperatur oder bei Rücklufttemperatur, bis die Umsetzung beendet ist. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit dest. Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumthiosulfatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Das Produkt wird, falls notwendig, durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende Titelverbindungen hergestellt:

a)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-hydroxypropyl)-1-propylxanthin, 78.4 % d. Th., gelbliches Öl

b)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-hydroxyethyl)-1-propylxanthin, 90 % d. Th., Fp. = 208 - 209°C

Vorschrift B:

4.8 mMol Methylether-Derivat werden in 60 ml absolutem Methylenchlorid gelöst. Bei -20 - + 5°C tropft man eine Lösung von 0.65 ml (6.5 mMol) Bortribromid in 7 ml absolutem Methylenchlorid zu und röhrt bei Raumtemperatur, bis die Umsetzung beendet ist. Das Reaktionsgemisch wird mit dest. Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird durch Kristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende Titelverbindungen hergestellt:

- 38 -

a)

8-Cyclopentyl-3-(2-hydroxyethyl)-1-propylxanthin, 80.7 % d. Th., Fp. = 216°C

b)

8-Cyclopentyl-3-(2-(p-hydroxyphenyl)-ethyl)-1-propylxanthin, 83.5 % d. Th.,
Fp. = 270 - 272°C

c)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-hydroxyphenyl)-propyl)-1-propylxanthin,
97.3 % d. Th., Fp. = 130 - 132°C

d)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-hydroxypropyl)-1-propylxanthin, 83.6 % d. Th.,
Fp. = 116 - 117°C

13. Hydrogenolyse von N-Benzylsubstituenten

Vorschrift A:

0.01 Mol N-Benzylverbindung werden zusammen mit 0.5 g Palladium auf Aktivkohle oder Pearlman-Katalysator in Methanol, Tetrahydrofuran oder in Eisessig unter Druck und ggfs. unter Erhitzen hydriert, bis die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt ist. Man filtriert vom Katalysator ab, engt das Filtrat zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Kristallisation oder durch Chromatographie.

Nach diesem Verfahren wurden zahlreiche Hydrogenolysen durchgeführt, unter anderem erhält man

a) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-(p-methoxyphenyl)-ethyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(2-(p-methoxyphenyl)-ethyl)-1-propylxanthin, 70.6 % d. Th.,
Fp. = 208°C

b) aus

1-Allyl-7-benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-methoxypropyl)-xanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-methoxypropyl)-1-propylxanthin, 71.4 % d. Th.,
Fp. = 174 - 175°C

c) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(hydroxypropyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-hydroxypropyl)-1-propylxanthin, 26.6 % d. Th.,

Fp. = 213 - 215°C

d) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-methoxyphenyl)-propyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-(p-methoxyphenyl)-propyl)-1-propylxanthin, 80.6 % d. Th.,

Fp. = 153 - 154°C

e) mit Palladium auf Aktivkohle in Methanol/HCl aus

7-Benzyl-3-(2-carboxyethyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(2-methoxycarbonylethyl)-1-propylxanthin, 16.3 % d. Th.,

Fp. = 201 - 203°C

f) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-p-hydroxyphenyl)-propyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-(p-hydroxyphenyl)-propyl)-1-propylxanthin, 26.8 % d. Th.,

Fp. = 239 - 241°C

g) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-(methylaminocarbonyl)-ethyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(2-(methylaminocarbonyl)-ethyl)-1-propylxanthin,

67.7 % d. Th., Fp. = 297 - 298°C

h) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-(3,4,5-trimethoxybenzylaminocarbonyl)-ethyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(2-(3,4,5-trimethoxybenzylamino-carbonyl)-ethyl)-1-propylxanthin, 77.2 % d. Th., Fp. = 231 - 233°C

i) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-methylcarbonyloxyphenyl)-propyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-(p-methylcarbonyloxyphenyl)-propyl)-1-propylxanthin, 63.9 % d. Th., Fp. = 181 - 183°C

j) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-(N-morpholinocarbonyl)-ethyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(2-(N-morpholinocarbonyl)-ethyl)-1-propylxanthin, 50 % d. Th., Fp. = 169 - 171°C

- 40 -

k) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(N-morpholino)-propyl)-1-propylxanthin:
8-Cyclopentyl-3-(3-(N-morpholino)-propyl)-1-propylxanthin, 59.7 % d. Th.,
Fp. = 176 - 178°C

l) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-(2,4,6-trimethoxybenzylaminocarbonyl)-ethyl)-1-
propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(2-(2,4,6-trimethoxybenzylamino-carbonyl)-ethyl)-1-
propylxanthin, 47.2 % d. Th., Fp. = 241 - 243°C

m) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl)-propyl)-1-
propylxanthin,

8-Cyclopentyl-3-(3-(p-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl)-propyl)-1-
propylxanthin, 77.4 % d. Th., Fp. = 141 - 143°C

n) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-acetoxypropyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-acetoxypropyl)-1-propylxanthin, 93.5 % d. Th.,
Fp. = 157 - 159°C

o) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-hydroxybutyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-hydroxybutyl)-1-propylxanthin, 60.0 % d. Th.,
Fp. = 198 - 199°C

p) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-(2-hydroxyethoxy)-phenyl)-propyl)-1-
propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-(p-(2-hydroxyethoxy)-phenyl)-propyl)-1-propylxanthin, 59.6
% d. Th., Fp. = 168 - 169°C

q) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-(2-(methylcarbonyloxy)-ethoxy)-phenyl)-
propyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-(p-(2-(methylcarbonyloxy)-ethoxy)-phenyl)-propyl)-1-
propylxanthin, 48.1 % d. Th., Fp. = 139 - 140°C

- 41 -

r) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(N-piperidinyl)-propyl)-1-propylxanthin:
8-Cyclopentyl-3-(3-(N-piperidinyl)-propyl)-1-propylxanthin, 78.4 % d. Th.,
Fp. = 152 - 154°C

s) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(N-pyrrolidinyl)-propyl)-1-propylxanthin:
8-Cyclopentyl-3-(3-(N-pyrrolidinyl)-propyl)-1-propylxanthin, 52.6 % d. Th.,
Fp. = 162 - 163°C

t) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-(methoxycarbonylmethoxy)-phenyl)-propyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-(p-(methoxycarbonylmethoxy)-phenyl)-propyl)-1-propylxanthin, 86.5 % d. Th., $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.07 - 1.45 (m, 12 H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

u) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-methoxyethyl)-1-propylxanthin:
8-Cyclopentyl-3-(2-methoxyethyl)-1-propylxanthin, 81.2 % d. Th., Fp. = 185°C

v) aus

7-Benzyl-3-(2-(cyclohexyl)-ethyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin:
3-(2-(Cyclohexyl)-ethyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin, Fp. = 188 - 189°C

w) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(2-phenylethyl)-1-propylxanthin:
8-Cyclopentyl-3-(2-phenylethyl)-1-propylxanthin, 34.5 % d. Th.,
Fp. = 215 - 216°C

x) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(phenyl)-propyl)-1-propylxanthin:
8-Cyclopentyl-3-(3-(phenyl)-propyl)-1-propylxanthin, 28.6 % d. Th.,
Fp. = 153°C (Zersetzung)

y) aus

7-Benzyl-3-(3-cyanopropyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin:
3-(3-Cyanopropyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin, 69.0 % d. Th., Fp. = > 300°C

- 42 -

z) aus

7-Benzyl-3-(5-cyanopentyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin:

3-(5-Cyanopentyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin, 21.1 % d. Th., Fp. = 160°C

(Zersetzung)

a1) aus

3-(3-(Aminocarbonyl)-propyl)-7-benzyl-8-cyclopentyl-1-propylxanthin:

3-(3-(Aminocarbonyl)-propyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin, Fp = 264 - 165°C

Vorschrift B:

3.3 mMol N-Benzylverbindung werden in 70 ml absolutem Methylenchlorid gelöst. Man gibt 3.36 g (52.8 mMol) Ammoniumformiat und 1.32 g Pearlman-Katalysator zu und röhrt die Suspension 2 h bei Rückflußtemperatur. Nach dem Abkühlen filtriert man über Kieselgur und engt das Filtrat zur Trockne ein. Bei Bedarf wird der Rückstand durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt.

Nach diesem Verfahren wurden zahlreiche Hydrogenolysen durchgeführt, unter anderem erhält man:

a) aus

7-Benzyl-8-cyclopentyl-1-propyl-3-(2-(2-pyridyl)-ethyl)-xanthin:

8-Cyclopentyl-1-propyl-3-(2-(2-pyridyl)-ethyl)-xanthin, Fp = 201 - 202°C

14. Hydrierung von Nitrilgruppen

3.3 mMol Nitrilderivat werden in 40 ml Methanol und 10.5 ml 25%iger wäßriger Ammoniaklösung gelöst und in Gegenwart von Raney Nickel unter Druck hydriert, ggfs. unter Erwärmen, bis die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt ist.

Nach dieser Vorschrift wurde beispielsweise erhalten:

a)

3-(4-Aminobutyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin, 40.9 % d. Th.,

Fp. = 159 - 161°C

15. Acylierung von Hydroxygruppen

1.3 mMol Hydroxyverbindung und 0.53 ml (6.5 mMol) Pyridin werden in 10 ml absolutem Methylenechlorid gelöst oder suspendiert. Unter Rühren tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 1.44 mMol Carbonsäurechlorid in 1 ml absolutem Methylenechlorid zu und röhrt das Reaktionsgemisch, bis die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt ist. Man extrahiert mit dest. Wasser und verdünnter Salzsäure, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt sie zur Trockne ein. Der Rückstand wird durch Kristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende O-Acylverbindungen hergestellt:

- a)
8-Cyclopentyl-3-(2-(methylcarbonyloxy)-ethyl)-1-propylxanthin, 47 % d. Th.,
Fp. = 149°C
- b)
8-Cyclopentyl-3-(2-(p-(methylcarbonyloxy)-phenyl)-ethyl)-1-propylxanthin,
47 % d. Th., Fp. = 232°C
- c)
7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-(methylcarbonyloxy)-phenyl)-propyl-1-
propylxanthin, 77.5 % d. Th., allmählich kristallisierendes Öl
- d)
7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(methylcarbonyloxy)-propyl)-1-propylxanthin,
98.6 % d. Th., allmählich kristallisierendes Öl
- e)
7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-(3-(p-(2-(methylcarbonyloxy)-ethoxy)-phenyl)-
propyl)-1-propylxanthin, 82.1 % d. Th., farbloses Öl

16. Hydrolyse von Carbonsäureestern

0.6 mMol Esterderivat werden in ca. 4 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von 0.17 g (4.0 mMol) Lithiumhydroxid-Hydrat in 10 ml dest. Wasser versetzt. Man röhrt das Reaktionsgemisch, bis die Ausgangssubstanz vollständig umgesetzt ist, stellt mit verd. Salzsäure sauer und filtriert das Produkt ab oder schüttelt die wäßrige Phase mit organischen Lösungsmitteln aus. Zur Reinigung wird ggfs. umkristallisiert oder chromatographiert.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem folgende Verbindungen hergestellt:

a) aus

8-Cyclopentyl-3-(3-(p-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl)-propyl)-1-propylxanthin:

3-(3-(p-(Carboxymethoxy)-phenyl)-propyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin,
85.2 % d. Th., Fp. = 190 - 192°C

b) aus

8-Cyclopentyl-3-(2-(methyloxycarbonyl)-ethyl)-1-propylxanthin:

3-(2-Carboxyethyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin, 78.5 % d. Th.,
Fp. = 265 - 267°C

17. Hydrolyse von Methoxybenzylamiden

1.1 mMol Methoxybenzylamid-Derivat werden bei 0°C in 50 ml absolutem Methylenchlorid suspendiert oder gelöst. Man tropft eine Lösung von 5 ml Trifluoressigsäure in 5 ml absolutem Methylenchlorid zu, lässt den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt, bis die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt ist. Man wäscht das Reaktionsgemisch mit dest. Wasser, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt sie zur Trockne ein. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

- 45 -

Nach dieser Vorschrift erhält man unter anderem folgende Verbindungen:

a) aus

8-Cyclopentyl-3-(2-(2,4,6-trimethoxybenzylamino-carbonyl)-ethyl)-1-propylxanthin:

3-(2-Carbamoylethyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin, 64.9 % d. Th.,
Fp. = 289 - 291°C

b) aus

3-(3-(p-(2,4,6-trimethoxybenzylamino-carbonyl-methyloxy)-phenyl)-propyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin:

3-(3-(p-(Carbamoylmethyloxy)-phenyl)-propyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin,
49.0 % d. Th., Fp. = 224 - 226°C

18. Herstellung von Oximen

2.5 mMol Aldehyd, 0.17 g (2.5 mMol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 0.13 g (1.3 mMol) Natriumcarbonat werden in 15 ml dest. Wasser gemischt und bei Raumtemperatur zusammen gerührt, bis die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt ist. Man versetzt den Ansatz mit Methylenechlorid und saugt den Feststoff ab oder schüttelt die wäßrige Phase mit Methylenchlorid aus. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

Nach dieser Vorschrift wurde beispielsweise hergestellt:

a) aus

8-Cyclopentyl-3-formylmethyl-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-hydroximinoethyl-1-propylxanthin, 64 % d. Th., Fp. = 247°C

- 46 -

19. Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden oder Ketonen

0.4 mMol Alkoholderivat werden zusammen mit 180 mg (0.84 mMol) Pyridiniumchlorochromat in 5 ml absolutem Methylenchlorid gerührt, bis die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt ist. Man wäscht das Reaktionsgemisch mit dest. Wasser, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt sie zur Trockne ein. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

Nach dieser Vorschrift wurde unter anderem hergestellt:

a) aus

8-Cyclopentyl-3-(3-hydroxybutyl)-1-propylxanthin:

8-Cyclopentyl-3-(3-oxobutyl)-1-propylxanthin, 73.3 % d. Th., Fp. = 223 - 224°C

20. Herstellung von Thioethern

3.6 Mol Alkylhalogenid-Derivat werden in einer Lösung aus 0.42 g (7.5 Mol) Kaliumhydroxid in 60 ml Ethanol gelöst oder suspendiert. Es werden 3.6 mMol substituiertes Thiol zugegeben und der Ansatz wird unter Rückfluß erhitzt, bis die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt ist. Man engt zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit 4N Salzsäure und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird durch Kristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

Nach dieser Vorschrift wurden unter anderem hergestellt:

aus 8-Cyclopentyl-3-(2-jodethyl)-1-propylxanthin:

- a) 8-Cyclopentyl-3-(-(2-ethylthio)-ethyl)-1-propylxanthin, 71.3 % d. Th.,
Fp. = 144 - 145°C
- b) 8-Cyclopentyl-3-(2-(2-hydroxyethyl)-thioethyl)-1-propylxanthin, 95 % d.
Th., Fp. = 160 - 161°C.

- 47 -

21. Verseifung von Nitrilen

0.5 mMol Nitril werden bei 10°C in 1 ml 95 - 97%iger Schwefelsäure suspendiert oder gelöst. Man röhrt die Mischung 3.5 h bei Raumtemperatur, versetzt sie mit je 5 ml Wasser und Methylenchlorid, trennt die organische Phase ab und engt sie zur Trockne ein. Der Rückstand wird durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Beispielsweise erhält man aus 7-Benzyl-3(3-cyano-propyl)-8-cyclopentyl-1-propylxanthin:
3-(3-(Aminocarbonyl)-propyl)-7-benzyl-8-cyclopentyl-1-propylxanthin,
Fp. = 180 - 181°C

22. Herstellung von Alkyljodiden aus Alkoholen

3.1 mMol 8-Cyclopentyl-3-(2-hydroxyethyl)-1-propylxanthin, 3.1 mMol Tetrajodmethan und 3.1 mMol Triphenylphosphin werden in 15 ml absolutem Toluol gemischt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man verdünnt den Ansatz mit Toluol und wäscht die organische Phase mit Wasser und Natriumthiosulfat-Lösung. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, die organische Phase des Filtrats wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand und die abfiltrierten Kristalle werden vereinigt, 16 h bei Raumtemperatur in Acetonitril gerührt und der Feststoff durch Filtration isoliert.

Ergab: 1.0 g (77.5 % d. Th.) 8-Cyclopentyl-3-(2-jodethyl)-1-propyl-xanthin als farblose Kristalle, Fp. = 223 - 226°C.

- 48 -

23. Oxidation von Thioethern zu Sulfonen

0.55 g neutrales Aluminiumoxid werden mit 0.11 ml Wasser versetzt und geschüttelt, bis ein feines Pulver entsteht. Man gibt nacheinander 8 ml Methylenchlorid, 1.0 g (1.65 mMol) Oxon [= 2KHSO₅ * KHSO₄ * K₂HSO₄] und eine Lösung aus 0.2 g (0.55 mMol) 8-Cyclopentyl-3-(2-(2-hydroxyethyl)-thioethyl)-1-propylxanthin in 4 ml absolutem Methylenchlorid zu und erhitzt die Mischung 2 h unter Rühren am Rückfluß. Nach dem Abkühlen filtriert man von den Feststoffen ab, wäscht sie mit Methylenchlorid gründlich nach und engt die vereinigten Filtrate zur Trockne ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Man erhält 0.2 g (91.3 % d. Th.) 8-Cyclopentyl-3-(2-(2-hydroxyethyl)-sulfonylethyl)-1-propyl-xanthin als farblose Kristalle vom Fp. 213 - 214°C.

24. Synthese von 8-Cyclopentyl-7-Benzyl-3-p-methoxy-xanthin

50 g (0.20 Mol) 6-Amino-1-p-methoxybenzyl-uracil werden mit 17,5 g NaHCO₃ (0,21 Mol) in 200 ml Methanol vorgelegt und bei 5°C 11 ml Brom langsam zugetropft (starkes Schäumen). Anschließend wird 2 h im Eisbad gerührt. Es wird abgesaugt und 2x mit je 150 ml Methanol nachgewaschen.

Ausbeute: 54,3 g hellgelbe Kristalle (82,2 % d. Th.)

6-Amino-5-brom-1-p-methoxybenzyl-uracil

DC: 95:5 CH₂Cl₂:CH₃OH

Fp: 245°C(Z)

121,1 g (0,37 Mol) 6-Amino-5-brom-1-p-methoxybenzyl-uracil werden mit 396,5 g Benzylamin (3,7 Mol) versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Es wird abgekühlt mit 1.000 ml Ethanol aufgekocht, abgekühlt und abgesaugt. Mit kaltem Ethanol nachgewaschen.

Ausbeute: 110,0 g weiße Kristalle (83,6 % d. Th.)

5-Amino-5-benzyl-amino-1-p-methoxybenzyl-uracil

DC: 90:10 CH₂Cl₂:CH₃OH

Fp: 230°-231°C

- 49 -

110,0 g (0,31 Mol) 5-Amino-5-benzyl-amino-1-p-methoxybenzyl-uracil werden mit 52,8 g 4-Dimethylamino-pyridin (0,43 Mol) in 1.650 ml DMF vorgelegt und bei 5°C eine Lösung aus 66,0 g Cyclopentancarbonsäurechlorid (0,50 Mol) und 165 ml DMF zugetropft. Anschließend wird 3 Tage bei 5° - 25°C gerührt. Es wird i.V. eingeengt, der Rückstand 2x mit je 700 ml Ethanol aufgekocht, abgekühlt und abgesaugt.

Ausbeute: 113,0 g weiße Kristalle (81,3 % d. Th.)

6-Cyclopentyl-carbonylamino-5-benzylamino-1-p-methoxybenzyluracil

DC: 95:5 CH₂Cl₂:CH₃OH

113,0 g (0,25 Mol) 6-Cyclopentyl-carbonylamino-5-benzylamino-1-p-methoxybenzyluracil werden mit 1.300 ml H₂O und 650 ml Ethanol versetzt, 83,3 g Ca(OH)₂ (1,1 Mol) und 330 ml 50%ige NaOH zugegeben und 20 h bei 100°C gerührt. Die Mischung wird i.V. eingeengt (nur Ethanol abdestilliert!). Der wässrige Rückstand wird abgekühlt, unter Eiskühlung mit konz. HCl auf pH2 eingestellt und abgesaugt.

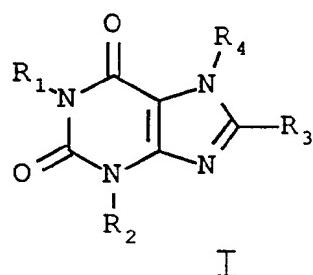
Ausbeute: 93,0 g beige Kristalle (86,4 % d.Th.)

7-Benzyl-8-cyclopentyl-3-p-methoxybenzyl-xanthin

DC: 90:10 CH₂Cl₂:CH₃OH

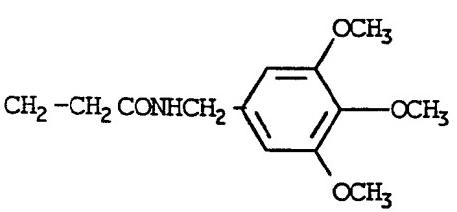
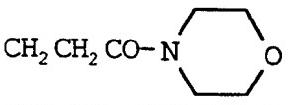
Fp: 172°C

In Analogie zu den zuvor beschriebenen Verfahren wurden die in der Tabelle aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt.

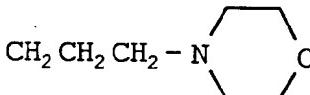
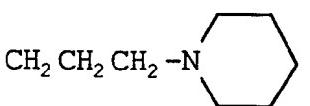
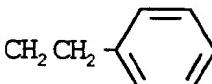
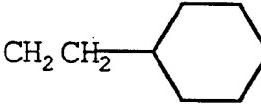
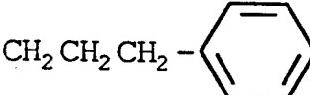
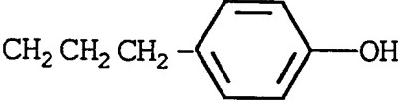
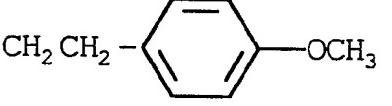
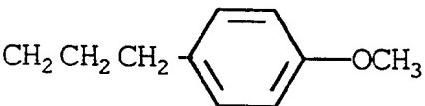


R₁ = n-Propyl, R₃ = Cyclopentyl, R₄ = Wasserstoff

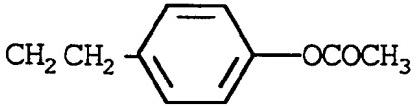
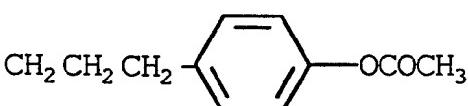
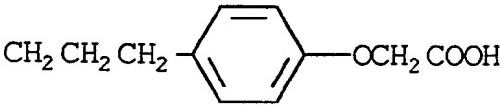
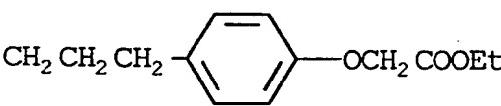
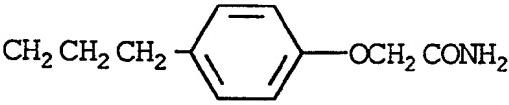
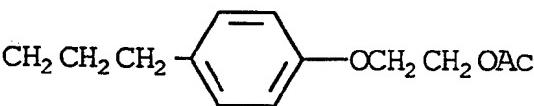
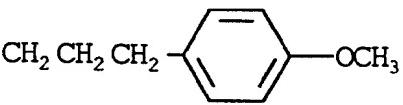
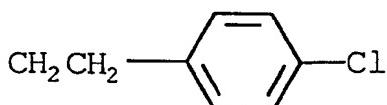
- 50 -

Beispiel Nr.	R ₂	FP. °C
1	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	>300
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	160
3	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	185
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	174 - 175
5	CH ₂ CH ₂ OH	216
6	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	213 - 215
7	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	149
8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	157 - 159
9	CH ₂ CH ₂ COOH	265 - 267
10	CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	201 - 203
11	CH ₂ CH ₂ CONH ₂	289 - 291
12	CH ₂ CH ₂ CONHCH ₃	297 - 298
13		221 - 233
14	$\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2$ 	169 - 171
15	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{N}$ 	198 - 199
16	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	223 - 224
17	CH ₂ CH=NOH	247

- 51 -

Beispiel Nr.	R ₂	FP. °C
18	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	159 - 161
19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N 	176 - 178
20	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N 	152 - 159
21	CH ₂ CH ₂ - 	215 - 216
22	CH ₂ CH ₂ - 	188 - 189
23	CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	153
24	CH ₂ CH ₂ - 	270 - 272
25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	239 - 241
26	CH ₂ CH ₂ - 	208
27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	153 - 154

- 52 -

Beispiel Nr.	R ₂	FP. °C
28		232
29		181 - 183
30		190 - 192
31		141 - 143
32		224 - 226
33		139 - 140
34	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	R ₁ =H 257 - 258
35		R ₁ =H 292 - 293
36	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	R ₁ =H 137 - 138 R ₇ =CH ₂ Ph
37		R ₁ =H 298 - 299

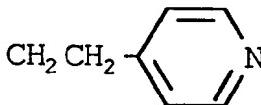
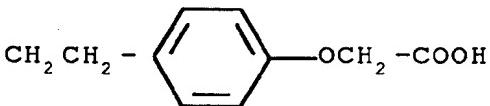
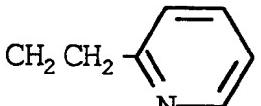
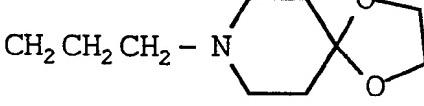
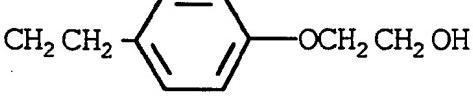
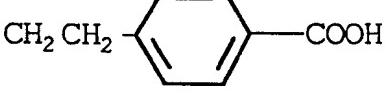
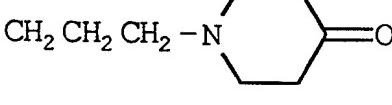
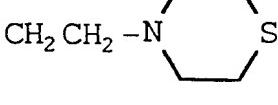
- 53 -

Beispiel Nr.	R ₂	R ₁ =H	FP. °C
38	CH ₂ CH ₂ OCH ₃		293 - 294
39			256 - 258
40		R ₁ =H	311
41			>350
42			265 - 267
43			322
44			259 - 260
45			168-169
46	(CH ₂)-S-Et		144 - 145
47	-(CH ₂)-S-(CH ₂) ₂ -OH		160 - 161
48			168 - 169

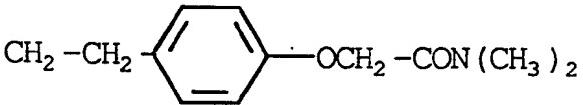
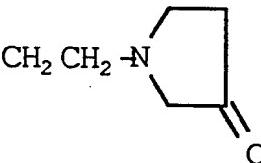
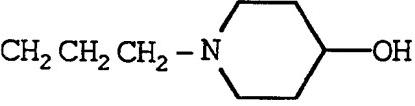
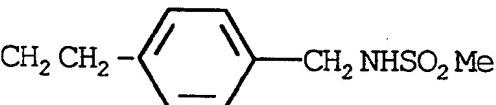
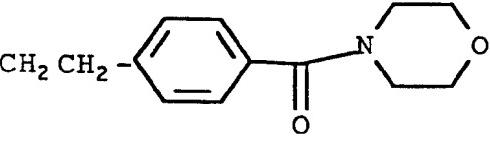
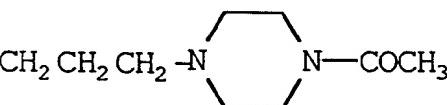
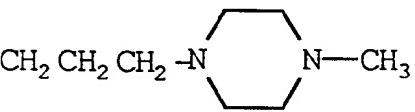
- 54 -

Beispiel Nr.	R ₂	FP. °C
49		162 - 163
50		191 - 193
51		179 - 181
52		187 - 189
53		167 - 168
54	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	171 - 172
55		162 - 163
56		141 - 142
57		231 - 232
58		255 - 256

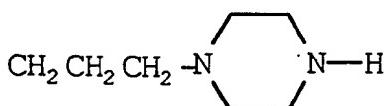
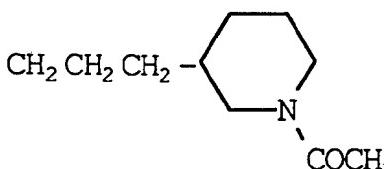
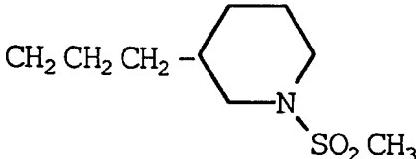
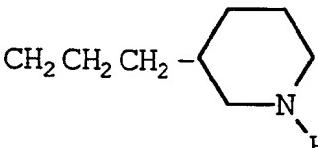
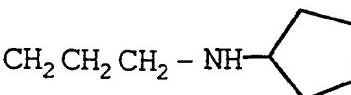
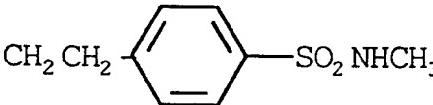
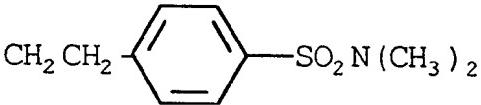
- 55 -

Beispiel Nr.	R ₂	FP. °C
59		201 - 201
60	(CH ₂) ₃ CONH ₂	264 - 265
61		224-226
62		195 - 196
63		168 - 196
64		231
65		235 - 236
66		310 - 311
67		196 - 197
68		246 - 248

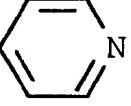
- 56 -

Beispiel Nr.	R ₂	FP. °C
69		160
70	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	213 - 214
71		265 - 266
72		188
73		163 - 164
74	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	225 - 226
75		210
76		214 - 215°C
77		169 - 170
78		162 - 163

- 57 -

Beispiel Nr.	R ₂	FP. °C
79		253 - 254
80		136 - 137
81		216 - 217
82		146 - 147
83		218 - 220
84	(R)-CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	198 - 199
85		307 - 308
86		225 - 226
87		190 - 191

- 58 -

Beispiel Nr.	R ₂	FP. °C
88	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	268 - 269
89	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -N  SO ₂ CH ₃	160
90	CH ₂ CH ₂ NH-CO- 	254 - 255
91	CH ₂ CH ₂ NH-CO- 	267 - 268

Me = Methyl

Et = Ethyl

Ph = Phenyl

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalosalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

- 60 -

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt 10 - 300 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	<u>5 mg</u>
		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

- 61 -

B) Tabletten

pro Tablette

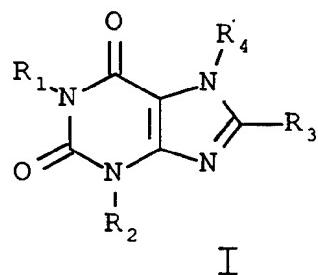
Wirkstoff	80	mg
Maisstärke	190	mg
Milchzucker	55	mg
Mikrokristalline Cellulose	35	mg
Polyvinylpyrrolidon	15	mg
Natrium-carboxymethylstärke	23	mg
Magnesiumstearat	2	mg
	400	mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

- 62 -

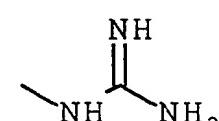
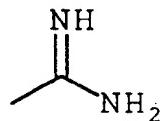
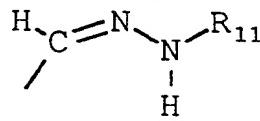
Patentansprüche

1) Neue Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R₁ nicht gleichzeitig die Bedeutung von R₂ aufweisen kann und wie folgt definiert sind:

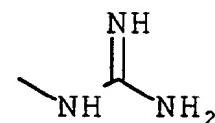
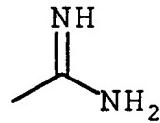
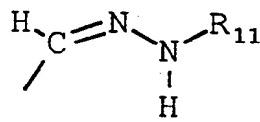
- R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, oder Allyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl;
- R₂ Wasserstoff, ein C₁-C₈-Alkyl-, C₂-C₈-Alkenyl- oder C₂-C₈-Alkinyl-Rest, der durch -CN, -CH₂NR₆R₇, OH (auch Mehrfachsubstitution möglich), -OR₈, -NR₆R₇, -NHCOR₈, -NHCONR₆R₇, Halogen, -OCOR₈, -OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈, -SO₂R₅, -S-R₅, -NHCONH Phenyl, -OCH₂-CONR₆R₇, -OCH₂CH₂OH, -SO₂-CH₂-CH₂-O-COR₈, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇, -SO₂-CH₂-CH₂-OH, -CONHSO₂R₈, -CH₂CONHSO₂R₈, -OCH₂CH₂OR₈, -COOH, -COOR₈, -CONR₆R₇, -CHO, -SR₈, -SOR₈, -SO₂R₈, -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈, -CH=NOH, -CH=NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉, -CH(OR₈)₂, -CH=CH-R₁₀, OCONR₆R₇,



gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl-substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

- 63 -

R₂ Phenyl-C₁-C₆-alkylen-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkylen-
 Phenyl-C₂-C₆-alkenylen- oder
 Phenyl-C₂-C₆-alkinylen-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über einen Alkylen-Rest mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere, bevorzugt einen, der folgenden Reste,
 -C₁-C₃-Alkyl, -CN, -CH₂NR₆R₇, -NO₂,
 -OH, -OR₈, -CH₂-NH-SO₂-R₈, -NHCOR₈,
 -NHCONR₆R₇, Halogen, -OCOR₈, -OCH₂COOH,
 -OCH₂COOR₈, -CH₂OCOR₈, -SO₂R₅,
 -OCH₂-CONR₆R₇, -OCH₂CH₂OH,
 -OCH₂-CH₂-NR₆R₇, -CONHSO₂R₈,
 -OCH₂CH₂OR₈, -COOH, -COOR₈, -CF₃,
 Cyclopropyl, -CONR₆R₇, -CH₂OH,
 -CH₂OR₈, -CHO, -SR₈, -SOR₈, -SO₂R₈,
 -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈,
 -CH=NOH, -CH=NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉,
 -CH(OR₈)₂, -NHCOR₈, -CH₂CONHSO₂R₈,
 -CH=CH-R₁₀, -OCONR₆R₇,
 -CH₂-O-CONR₆R₇,
 -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇,

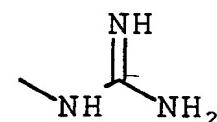
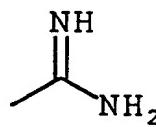
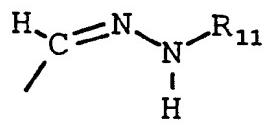


gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3 Dioxan;

R₂ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylen-,
 C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenylen-,
 C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinylen-,
 wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über einen Alkylen-Rest mit 1 bis 4 C-Atomen durch einen -CN,

- 64 -

- CH₂NR₆R₇, =O, -OH, -OR₈, -NR₆R₇,
- NHCOR₈, -NHCONR₆R₇, Halogen, -OCOR₈,
- OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈, -CH₂OCOR₈,
- SO₂R₅, -OCH₂-CONR₆R₇,
- OCH₂CH₂OH, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇,
- OCH₂CH₂OR₈, -COOH, -COOR₈,
- CONR₆R₇, -CH₂OH, -CH₂OR₈, -CHO,
- SR₈, -SOR₈, -SO₂R₈, -SO₃H,
- SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈, -CH=NOH,
- CH=NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉,
- CONHSO₂R₈, -CH(OR₈)₂, -NHCOOR₈,
- CH=CH-R₁₀, -OCONR₆R₇,
- CH₂-O-CONR₆R₇,
- CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇,



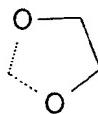
gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3 Dioxan substituiert ist;

R₂ einen Rest der Formel

- A-C₁-C₆-Alkylen-,
- A-C₂-C₆-Alkenylen-,
- A-C₂-C₆-Alkinylen,
- A-CONH-C₁-C₆-Alkylen,
- A-CONH-C₂-C₆-Alkenylen oder
- A-CONH-C₂-C₆-Alkinylen,
- A-NH-CO-C₁-C₆-Alkylen,
- A-NH-CO-C₂-C₆-Alkenylen,
- A-NH-CO-C₂-C₆ Alkinylen,

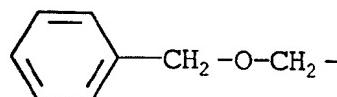
- 65 -

wobei A ein C-oder N-verknüpfter 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring ist, der als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, der gegebenenfalls ein oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR₈, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR₆R₇, -OH, =O, ein Ketal, -COOH, -SO₃H, -COOR₈, -CONR₆R₇, -COR₉, -SO₂-R₈, -CONR₆R₇ oder



substituiert sein kann;

- R₃ C₃ - C₇-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch = O, -OH, -OR₈, OCOR₈ substituiert ist oder
- R₃ Phenyl, das gegebenenfalls durch -OH, Halogen, -OR₈, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NH₂, -COOH, -SO₃H, -COOR₈, -OCH₂COOR₈, -CN, -OCH₂CONR₆R₇ substituiert ist oder
- R₃ einen Norbornan-, Norbornen-, einen C₃-C₆ Dicycloalkylmethyl, , Adamantan- oder Noradamantan-Rest;
- R₃ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach durch Methoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert ist;
- R₃ ein [3,3,0]-Bicyclooctan-; ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl,
- R₃ ein C-verknüpftes Piperidin oder Furan;
- R₄ Wasserstoff, Methyl oder Benzyl, wobei die Benzylgruppe durch 1bis 3 Methoxygruppen substituiert sein kann;
CH₃-O-CH₂-
CH₃-S-CH₂-



Privaloyloxymethyl oder, -CH₂-CH=CH₂;

- R₅ C₁ - C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OCOR₈, NH₂, NR₆R₇ oder NHCOR₈ substituiert ist, bevorzugt -CH₂-CH₂-OH, -CH₂CH₂OCOR₈, -CH₂-CH₂-CH₂-OH; -CH₂-CH₂CH₂OCOR₈;
- R₆ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Amino, substituiertes Amino, C₁ bis C₈ C₁ bis C₄-Alkoxy substituiert sein kann, -(CH₂)_m-NHCOOR₈ mit m = 1, 2, 3 oder 4;
- R₇ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Amino, substituiertes Amino, C₁ bis C₈ - Alkoxy substituiert sein, -(CH₂)_m-NHCOOR₈ mit m = 1, 2, 3 oder 4;

oder

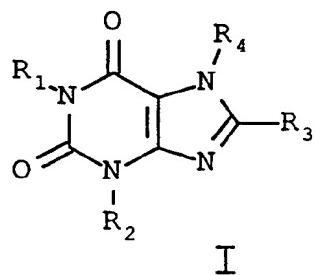
R₆ und R₇ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann:

- (CH₂)_n-NH₂, = O, ein Ketal,
- (CH₂)_nNH-C₁-C₄-Alkyl,
- (CH₂)_n-N(C₁-C₈-Alkyl)₂,
- (CH₂)_n-NHCOOR₈, (n = 2, 3, 4,), Halogen,
- OR₈, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR₆R₇,
- OH, -COOH, -SO₃H, -COOR₈, -CONR₆R₇, -SO₂-R₈.

- 67 -

- R₈ Wasserstoff, C₁ - C₄-Alkyl,
C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Benzyl- oder Phenyl-Rest, der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert durch OCH₃ ist;
- R₉ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, gegebenenfalls
substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C₃-C₆-
Cycloalkyl,
- R₁₀ -COOR₈, -CH₂OR₈, -CONR₆R₇, Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,
gegebenenfalls substituiertes Phenyl, -CH₂NR₆R₇;
- R₁₁ Wasserstoff, Phenyl, substituiertes Phenyl, -CH₃;
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Salze.

2) Neue Xanthinderivat der allgemeinen Formel

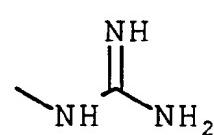
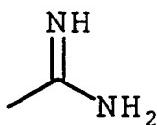
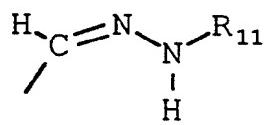


nach Anspruch 1, worin

- R₁ Methyl, Ethyl, n-Butyl, Allyl, oder n-Propyl;
- R₂ ein C₂- oder ein unverzweigter C₃-Alkylrest, der durch
-CN, -CH₂NR₆R₇, -OH, -OR₈, -NR₆R₇,
-NHCOR₈, -NHCONR₆H, Halogen, -OCOR₈,
-OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈, -SR₅, -SO₂R₅,
-OCH₂-CONR₆R₇, -OCH₂CH₂OH,

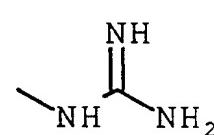
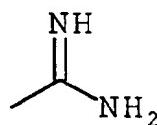
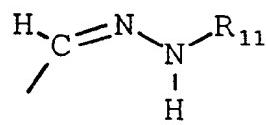
- 68 -

-OCH₂-CH₂-NR₆R₇, -CONHSO₂R₈,
 -CH₂CONHSO₂R₈, -OCH₂CH₂OR₈, -COOH, -COOR₈,
 -CONR₆R₇, -CHO, -SR₈, -SO₂R₈,
 -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈,
 =NOH, =NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉,
 -CH=CH-R₁₀, OCONR₆H



gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

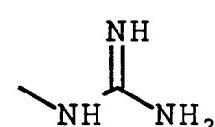
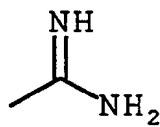
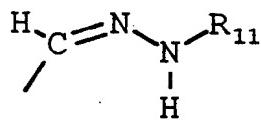
- R₂ ein Benzyl- oder Phenethyl- oder Phenylpropylrest, der durch einen der folgenden Reste
- C₁-C₃-Alkyl, -CN, -CH₂NR₆R₇,
 -NO₂, -OH, -OR₈, -NHCOR₈,
 -NHCONR₆R₇, Halogen, -OCOR₈, -OCH₂COOH,
 -OCH₂COOR₈, -CH₂OCOR₈, -SO₂R₅,
 -OCH₂-CONR₆R₇, -OCH₂CH₂OH,
 -CH₂CONHSO₂R₈, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇,
 -CONHSO₂R₈, -OCH₂CH₂OR₈, -COOH,
 -COOR₈, -CF₃, Cyclopropyl, -CONR₆R₇, -CH₂OH,
 -CH₂OR₈, -CHO, -SR₈, -SOR₈, -SO₂R₈,
 -SO₃H, -SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈,
 -CH=NOH, CH=NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉,
 -CH(OR₈)₂, -NHCOOR₈, -CH=CH-R₁₀, -OCONR₆R₇,
 -CH₂-O-CONR₆R₇, -CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇,



- 69 -

gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist, im Fall von OR₈ - insbesondere OCH₃ kann der Phenylrest auch dreifach substituiert sein,

R₂ ein C₃-, C₄-, C₅- oder
C₆-Cycloalkyl-C₂-C₃-alkylen-Rest,
wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls einfach durch -CN,
-CH₂NR₆R₇, =O, -OH, -OR₈,
-NR₆R₇, -NHCOR₈, -NHCONR₆R₇, Halogen,
-OCOR₈, -OCH₂COOH, -OCH₂COOR₈,
-CH₂OCOR₈, SO₂R₅, -OCH₂-CONR₆R₇,
-OCH₂CH₂OH, -OCH₂-CH₂-NR₆R₇,
-OCH₂CH₂OR₈, -COOH, -COOR₈,
-CONR₆R₇, -CH₂OH, -CH₂OR₈, -CHO,
-SR₈, -SOR₈, -SO₂R₈, -SO₃H,
-SO₂NR₆R₇, -OCH₂-CH₂OCOR₈, -CH=NOH,
-CH=NOR₈, -COR₉, -CH(OH)R₉,
-CH(OR₈)₂, -NHCOOR₈, -CONHSO₂R₈
-CH=CH-R₁₀, -OCONR₆R₇, -CH₂-O-CONR₆R₇,
-CH₂-CH₂-O-CONR₆R₇,



gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

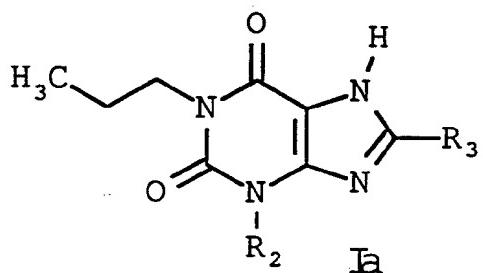
R₂ einen Rest der Formel

A-CH₂-, A-CH₂-CH₂-, A-CH₂-CH₂-CH₂-, A-CO-NH-CH₂,
A-CO-NH-CH₂-CH₂-, oder A-CO-NH-CH₂-CH₂-CH₂-
wobei A ein C-verknüpfter 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring ist,
der als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und
gegebenenfalls ein oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, =O, OH, COR₉,
SO₂-R₈, NH₂, COOR₈, CONR₆R₇, oder OR₈ substituiert sein kann;

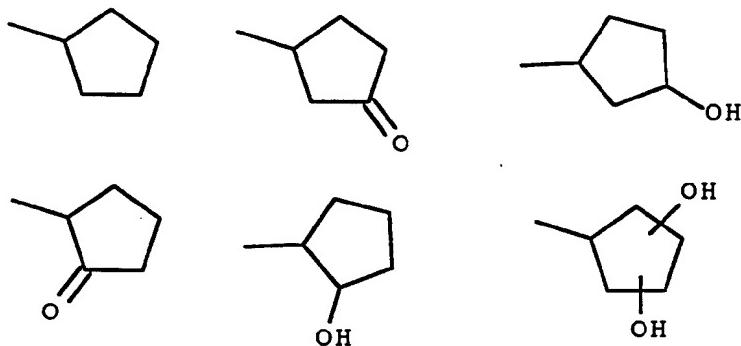
- 70 -

und R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ und R₁₁ wie zuvor definiert sind, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze.

3) Neue Xanthinderivate der allgemeinen Formel



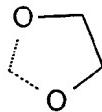
worin R₂ wie zuvor angegeben definiert ist. und R₃ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe



ist,

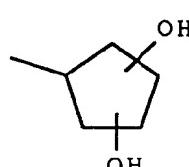
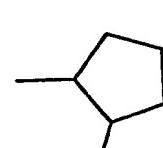
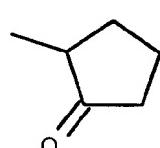
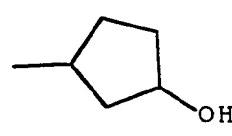
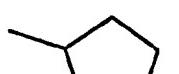
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze.

- 4) Neue Xanthinderivate, gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin R₂ ein unverzweigter C₂-C₃-Alkylrest, der durch -CN, -OH, -COOH, -COOR₈, insbesondere -COOCH₃ oder -COOC₂H₅, -OCOCH₃, -OCOC₂H₅, -CONR₆R₇, =NOH, -NR₆R₇ oder einen C-verknüpften 5- oder 6-gliedrigen stickstoffhaltigen gegebenenfalls wie zuvor definierten Heterocyclus substituiert ist, bedeutet.
- 5) Neue Xanthinderivate, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 worin , R₂ A-C₁-C₃-Alkylen-, A-CONH-C₁-C₃-Alkylen, A-NH-CO-C₁-C₃-Alkylen, wobei A ein C-oder N-verknüpfter 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring ist, der als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach bevorzugt einfach durch C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR₈, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR₆R₇, -OH, =O, ein Ketal, -COOH, -SO₃H, -COOR₈, -CONR₆R₇, -COR₉, -SO₂-R₈, -CONR₆R₇ oder



substituiert sein kann; bedeutet.

- 6) Neue Xanthinderivate der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 , 4 oder 5, worin R₃ ein Rest aus der Gruppe



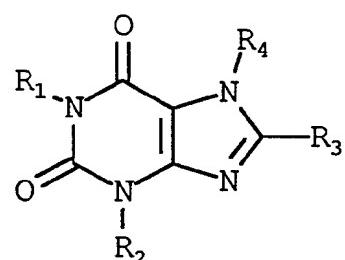
ausgewählt ist und

- 72 -

- R₂ CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCOCH₃, (CH₂)₃OCOCH₃,
 (CH₂)₃OCH₃, CH₂CH₂COCH₃, CH₂CH₂CH(OH)CH₃,
 CH₂CH₂COOCH₃, CH₂CH₂CONH₂, (CH₂)₃CONH₂,
 CH₂CH=NOH, (CH₂)₃CN, CH₂CH₂SCH₂CH₃,
 CH₂CH₂SCH₂CH₂OH, CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂OH,
 CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂OCOCH₃, A-(CH₂)₂-
 oder
 A-(CH₂)₃-, A-CH₂-CH₂
 worin A ein C- oder N- verknüpfter 5- oder 6-gliedriger
 heterocyclischer Ring ist, der als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff
 oder Schwefel enthält,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze.

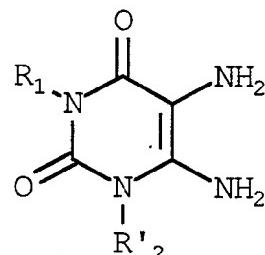
- 7) Neue Xanthinderivate der allgemeinen Formel I oder Ia nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R₃ ein unsubstituierter Cyclopentylrest ist.
- 8) Verfahren zur Herstellung von Xanthinen der allgemeinen Formel I



worin die Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 73 -

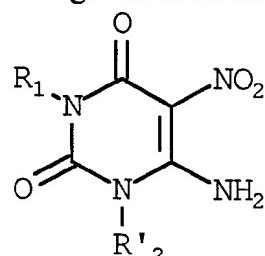
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 wie zuvor definiert ist und R'_2 der Definition von R_2 entspricht oder R'_2 eine leicht abspaltbare Schutzgruppe - wie eine Benzyl- oder Methoxybenzylgruppe bedeutet

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R_3CHO , R_3COOH oder deren reaktives Derivat - wobei funktionelle Gruppen in R_3 gegebenenfalls geschützt werden müssen - umgesetzt und anschließend zu dem Xanthin der allgemeinen Formel I mit $R_4 = H$ cyclisiert; oder

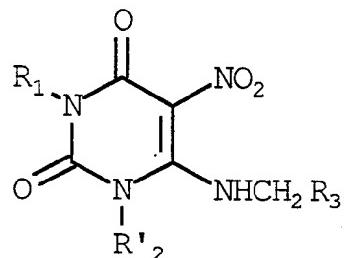
- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 und R'_2 wie zuvor definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R_3CHO - worin R_3 wie zuvor definiert ist, wobei funktionelle Gruppen in R_3 gegebenenfalls geschützt werden müssen - umgesetzt und anschließend mit N,N-Dimethylhydrazin zu dem Xanthin der allgemeinen Formel I mit $R_4 = H$ cyclisiert;

oder

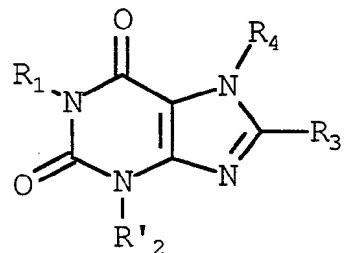
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 , R'_2 und R_3 wie zuvor definiert sind, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I cyclisiert,

und anschließend eine nach a, b oder c hergestellte Verbindung gegebenenfalls nach an sich zum Teil bekannten Verfahren wie folgt weiterbehandelt:

für den Fall $R_1 = H$, $R_4 = H$ der Formel V



wird in die 7-Position (R_4) eine Schutzgruppe eingeführt,

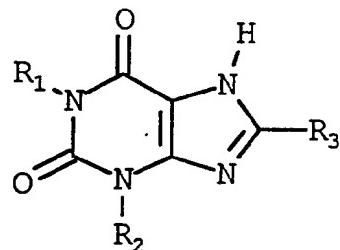
anschließend durch N-Alkylierung $R_1 = H$ in $R_1 = \text{Alkyl}$, Alkenyl oder Alkinyl überführt und

zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit $R_4 = H$ die Schutzgruppe abgespalten,

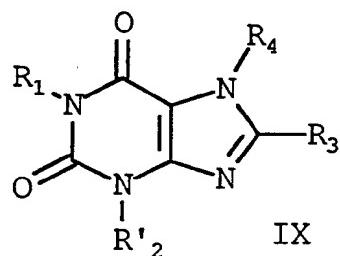
sofern R'_2 noch nicht die gewünschte Bedeutung R_2 aufweist wird jetzt R'_2 nach an sich bekannten Methoden in R_2 überführt.

- 75 -

9) Verfahren zur Herstellung von Xanthinen der allgemeinen Formel I



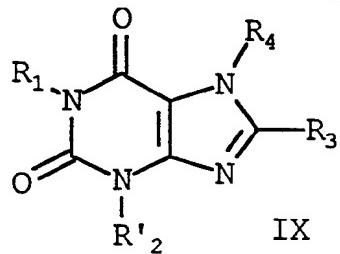
worin R₁, R₂ und R₃ wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R₁ und R₃ wie zuvor definiert sind, R₄ eine Schutzgruppe - insbesondere Benzyl- und R'2 den Rest p-Methoxybenzyl, Dimethoxybenzyl oder Trimethoxybenzyl bedeuten

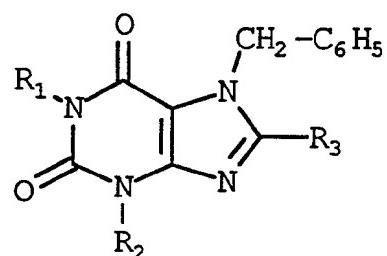
durch saure Hydrolyse unter Erhalt der Schutzgruppe R₄ R_{2'} in R'2 = H überführt wird,

anschließend durch N-Alkylierung mit R'2-X eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R₄ eine Schutzgruppe - insbesondere Benzyl-, R₁ und R₃ wie zuvor definiert und R'₂ = R₂ oder eine Vorstufe davon bedeuten, und X eine Austrittsgruppe bedeutet, anschließend die Schutzgruppe R₄ nach üblichen Verfahren abgespalten und gegebenenfalls R'₂ in R₂ überführt wird.

10) Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel

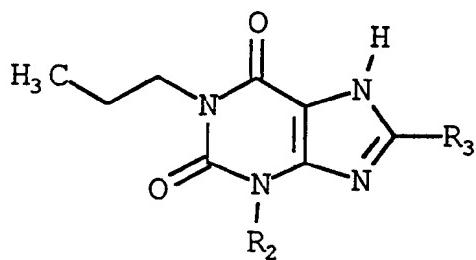


worin R₁ R₂ und R₃ wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert sind und R₄ eine p-Methoxybenzylgruppe, 2,4-Dimethoxybenzylgruppe oder 2,4,6,-Trimethoxybenzylgruppe bedeutet.

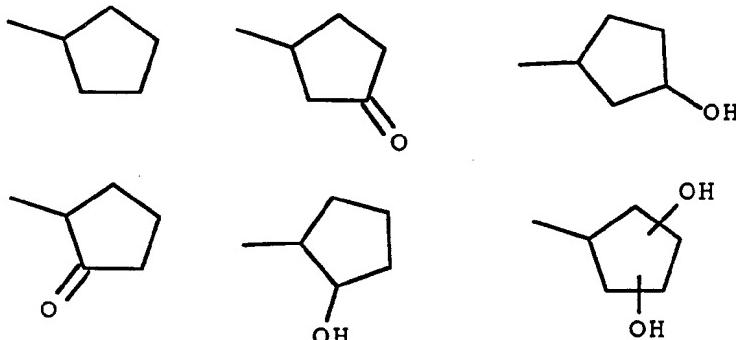
- 11) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder Ia gemäß Anspruch 1 bis 6 als Arzneimittel.**
- 12) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder Ia gemäß Anspruch 1 bis 6 als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung.**
- 13) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.**

- 14) Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.

- 15) Neue Xanthinderivate der allgemeinen Formel I



worin R₃ ein Rest aus der Gruppe



bedeutet und

R₂ einen polaren aliphatischen Rest oder einen Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel als Heteroatome enthaltenden Heterozyclus bedeuten.

- 16) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 15 als Arzneimittel mit adenosinantagonistischen Eigenschaften.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 93/02077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07D473/06 A61K31/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 415 456 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.) 6 March 1991 *the whole* ---	1-9, 11-16
A	EP,A,0 374 808 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 27 June 1990 *the whole* ---	1-9, 11-16
A	WO,A,92 00297 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 9 January 1992 *the whole* ---	1-9, 11-16
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 33, no. 7 , July 1990 , WASHINGTON pages 1906 - 1910 KATSUSHIMA T. ET. AL. ---	1-9, 11-16
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

11 November 1993

Date of mailing of the international search report

18. 11. 93

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

LUYTEN, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 93/02077

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 35, no. 5 , 6 March 1992 , WASHINGTON pages 924 - 930 JUNICHI SHIMADA ET. AL. ---	1-9, 11-16
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 34, no. 4 , April 1991 , WASHINGTON pages 1431 - 1435 RONALD H. ERICKSON ET. AL. *page 1433 : list 2* ---	1-9, 11-16
A	US,A,4 772 607 (EDWARD W. BADGER ET. AL.) 20 September 1988 *the whole* ---	1-9, 11-16
A	US,A,4 968 672 (KENNETH A. JACOBSON ET. AL.) 6 November 1990 *the whole* ---	1-9, 11-16
A	WO,A,90 00056 (MARION LABORATORIES INC.) 11 January 1990 *the whole* ---	1-9, 11-16
A	EP,A,0 267 607 (MARION LABORATORIES INC) 18 May 1988 *the whole* ---	1-9, 11-16
A	EP,A,0 203 721 (THE WELLCOME FOUNDATION) 3 December 1986 *the whole* ---	1-9, 11-16
A	EP,A,0 092 398 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 26 October 1983 *the Whole* ---	1-9, 11-16
A	GB,A,2 135 311 (JOHN HOPKINS UNIVERSITY) 30 August 1984 *the whole* ---	1-9, 11-16
A	WO,A,86 02551 (UNITED STATES OF AMERICA) 9 May 1986 *the whole* ---	1-9, 11-16
A	WO,A,92 06976 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.) 30 April 1992 *the whole* ---	1-9, 11-16
P,A	EP,A,0 501 379 (KYOWA HAKKO KYOGO CO) 2 September 1992 *the whole* -----	1-9, 11-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 93/02077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0415456	06-03-91	CA-A-	2024381	02-03-91
		JP-A-	3173889	29-07-91
EP-A-0374808	27-06-90	DE-A-	3843117	28-06-90
		AU-B-	637990	17-06-93
		AU-A-	4707289	28-06-90
		CA-A-	2006387	22-06-90
		DE-U-	8817122	04-02-93
		US-A-	5175291	29-12-92
WO-A-9200297	09-01-92	DE-A-	4019892	02-01-92
		CA-A-	2064742	23-12-91
		EP-A-	0487673	03-06-92
		JP-T-	5501265	11-03-93
US-A-4772607	20-09-88	NONE		
US-A-4968672	06-11-90	NONE		
WO-A-9000056	11-01-90	US-A-	5032593	16-07-91
		AU-B-	621914	26-03-92
		AU-A-	3870389	23-01-90
		EP-A-	0383868	29-08-90
		JP-T-	2502732	30-08-90
EP-A-0267607	18-05-88	US-A-	4783530	08-11-88
		CA-A-	1271473	10-07-90
		DE-A-	3774838	09-01-92
		JP-A-	63154687	27-06-88
EP-A-0203721	03-12-86	AP-A-	22	20-07-88
		AU-B-	581507	23-02-89
		AU-A-	5670786	30-10-86
		DE-A-	3685608	16-07-92
		JP-A-	62042986	24-02-87
		US-A-	4981857	01-01-91
		US-A-	4879296	07-11-89
EP-A-0092398	26-10-83	US-A-	4452788	05-06-84
		JP-A-	58189181	04-11-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 93/02077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
GB-A-2135311	30-08-84	US-A-	4593095	03-06-86
		BE-A-	898946	18-06-84
		CA-A-	1234804	05-04-88
		DE-A-	3406275	27-09-84
		FR-A, B	2541281	24-08-84
		JP-A-	59205377	20-11-84
		NL-A-	8400514	17-09-84
		SE-B-	456680	24-10-88
		SE-A-	8400788	19-08-84
		US-A-	4769377	06-09-88
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-8602551	09-05-86	US-A-	4612315	16-09-86
		US-A-	4696932	29-09-87
		CA-A-	1271597	10-07-90
		EP-A-	0198921	29-10-86
		JP-T-	62500594	12-03-87
		US-A-	5098996	24-03-92
		US-A-	5248770	28-09-93
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9206976	30-04-92	CA-A-	2094270	19-04-92
		EP-A-	0559893	15-09-93
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-0501379	02-09-92	CA-A-	2061544	26-08-92
		JP-A-	5059056	09-03-93
-----	-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/02077

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07D473/06 A61K31/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 415 456 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.) 6. März 1991 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	EP,A,0 374 808 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 27. Juni 1990 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	WO,A,92 00297 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 9. Januar 1992 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 33, Nr. 7 , Juli 1990 , WASHINGTON Seiten 1906 - 1910 KATSUSHIMA T. ET. AL. ---	1-9, 11-16
		-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

2

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Rechercheberichts
11. November 1993	18. 11. 93
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter LUYTEN, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/cP 93/02077

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 35, Nr. 5 , 6. März 1992 , WASHINGTON Seiten 924 - 930 JUNICHI SHIMADA ET. AL. ---	1-9, 11-16
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 34, Nr. 4 , April 1991 , WASHINGTON Seiten 1431 - 1435 RONALD H. ERICKSON ET. AL. *Site 1433 : liste 2* ---	1-9, 11-16
A	US,A,4 772 607 (EDWARD W. BADGER ET. AL.) 20. September 1988 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	US,A,4 968 672 (KENNETH A. JACOBSON ET. AL.) 6. November 1990 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	WO,A,90 00056 (MARION LABORATORIES INC.) 11. Januar 1990 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	EP,A,0 267 607 (MARION LABORATORIES INC) 18. Mai 1988 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	EP,A,0 203 721 (THE WELLCOME FOUNDATION) 3. Dezember 1986 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	EP,A,0 092 398 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 26. Oktober 1983 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	GB,A,2 135 311 (JOHN HOPKINS UNIVERSITY) 30. August 1984 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	WO,A,86 02551 (UNITED STATES OF AMERICA) 9. Mai 1986 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
A	WO,A,92 06976 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.) 30. April 1992 *Insgesamt* ---	1-9, 11-16
P,A	EP,A,0 501 379 (KYOWA HAKKO KYOGO CO) 2. September 1992 *Insgesamt* -----	1-9, 11-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/02077

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP-A-0415456	06-03-91	CA-A- JP-A-	2024381 3173889	02-03-91 29-07-91
EP-A-0374808	27-06-90	DE-A- AU-B- AU-A- CA-A- DE-U- US-A-	3843117 637990 4707289 2006387 8817122 5175291	28-06-90 17-06-93 28-06-90 22-06-90 04-02-93 29-12-92
WO-A-9200297	09-01-92	DE-A- CA-A- EP-A- JP-T-	4019892 2064742 0487673 5501265	02-01-92 23-12-91 03-06-92 11-03-93
US-A-4772607	20-09-88	KEINE		
US-A-4968672	06-11-90	KEINE		
WO-A-9000056	11-01-90	US-A- AU-B- AU-A- EP-A- JP-T-	5032593 621914 3870389 0383868 2502732	16-07-91 26-03-92 23-01-90 29-08-90 30-08-90
EP-A-0267607	18-05-88	US-A- CA-A- DE-A- JP-A-	4783530 1271473 3774838 63154687	08-11-88 10-07-90 09-01-92 27-06-88
EP-A-0203721	03-12-86	AP-A- AU-B- AU-A- DE-A- JP-A- US-A- US-A-	22 581507 5670786 3685608 62042986 4981857 4879296	20-07-88 23-02-89 30-10-86 16-07-92 24-02-87 01-01-91 07-11-89
EP-A-0092398	26-10-83	US-A- JP-A-	4452788 58189181	05-06-84 04-11-83

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/02077

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB-A-2135311	30-08-84	US-A- 4593095 BE-A- 898946 CA-A- 1234804 DE-A- 3406275 FR-A, B 2541281 JP-A- 59205377 NL-A- 8400514 SE-B- 456680 SE-A- 8400788 US-A- 4769377	03-06-86 18-06-84 05-04-88 27-09-84 24-08-84 20-11-84 17-09-84 24-10-88 19-08-84 06-09-88
WO-A-8602551	09-05-86	US-A- 4612315 US-A- 4696932 CA-A- 1271597 EP-A- 0198921 JP-T- 62500594 US-A- 5098996 US-A- 5248770	16-09-86 29-09-87 10-07-90 29-10-86 12-03-87 24-03-92 28-09-93
WO-A-9206976	30-04-92	CA-A- 2094270 EP-A- 0559893	19-04-92 15-09-93
EP-A-0501379	02-09-92	CA-A- 2061544 JP-A- 5059056	26-08-92 09-03-93